

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 2 | Julho · Dezembro 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, n.º 1B - 1.º 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 Luís 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/

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, n.º 1B - 1.º 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



Volume 2
Número 02
Julho-Dezembro 2007

Índice

- 5 **Editorial**
A Direcção
- Artigos Originais**
- 7 **Obesidade e gravidez**
Obesity and pregnancy
S. Paiva, L. Ruas, M. Campos, M. Melo, J. Santos, A. Lobo, E. Sobral, E. Marta, P. Moura, M. Carvalho
- 11 **Análise molecular em algumas famílias com atraso mental ligado ao cromossoma X**
Molecular analysis in some families with mental retardation associated to the X chromosome
M.C. Rosamond Pinto, R. Magalhães-Faria, D.M. Pinto, I. P. Maia
- 19 **Terapêutica supressiva com levotiroxina no bócio nodular não tóxico: estudo retrospectivo**
Therapeutics with L-thyroxine in non toxic nodular goitre: a retrospective study
L. Duarte, J. Silva Nunes, F. Malheiro
- Artigos de Revisão**
- 27 **Patologia tiroideia na gravidez e pós-parto**
Pathology of thyroid in pregnancy and post delivery
J. Santos, I. Paiva, S. Paiva, M. Carvalho
- 39 **O metabolismo nos caminhos do envelhecimento**
Metabolism in the path to ageing
H. Almeida
- 47 **Disfunção tiróideia na gravidez**
Thyroid disfunction in pregnancy
M. Alves, C. Neves, J.L. Delgado, J.L. Medina
- 57 **Transplante de células dos ilhéus pancreáticos – O estado de arte**
Transplantation of pancreatic islets cells – The state of the art
S.B. Souto, D. Carvalho Braga, J.L. Medina

70	Programa do IX Congresso Português de Endocrinologia 59 ^a Reunião Anual da SPEDM “1 st Joint Meeting” com a Sociedade Espanhola de Endocrinologia e Nutrição/ SPEDM
78	Resumos/Comunicações Orais
99	Resumos/Cartazes
141	Índice dos autores
	Noticiário
147	I Encontro Luso-Estremenho, com a “Sociedad Extremeña de Endocrinología y Nutrición”
148	V Encontro Luso-Galaico de Endocrinologia
149	Comemoração Oficial do Dia Mundial da Diabetes
150	Agenda Científica
151	Normas de Publicação

Editorial

Prezado Colega:

Vai a Direcção da SPEDM organizar nos próximos dias 24, 25, 26 e 27 de Janeiro de 2008 o IX Congresso Português de Endocrinologia e a 59ª Reunião Anual da SPEDM.

Vamos realizar o 1º Joint Meeting com a Sociedade Espanhola de Endocrinologia e Nutrição (SEEN) que compreende a realização de dois simpósios. Nos dois últimos anos realizámos, com sucesso, uma reunião conjunta com a AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) e com a BES (Belgian Endocrine Society).

A Endocrinologia Portuguesa vive, actualmente, uma fase de grande progresso consubstanciado, não só em eventos científicos nacionais e estrangeiros, mas também em acções de difusão pública sobre prevenção de doenças endócrinas de maior prevalência. Ao conjunto destas acções foi dado o nome de "Endocrinologia em movimento".

Enquadrado neste movimento foi iniciada a difusão de material gráfico (cartazes e folhetos informativos) por estabelecimentos de saúde; no âmbito desta acção está em curso um protocolo com a ANF para se realizar a divulgação em farmácias.

A qualidade do conteúdo da revista fica a dever-se ao trabalho dedicado do Dr. Daniel Carvalho-Braga e do Dr. Celestino Neves. A execução do projecto "Endocrinologia em movimento" tem sido da responsabilidade do Dr. Francisco Carrilho,

o qual tem recebido todo o apoio da Direcção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. São atribuições do endocrinologista o diagnóstico e tratamento de entidades clínicas muito frequentes como as doenças da tiróide, a diabetes, a obesidade e as doenças do metabolismo. Compete-lhe também, naturalmente, o diagnóstico e tratamento de toda a restante patologia endócrina como as doenças do hipotálamo e hipófise, doenças da supra-renal, patologia das gónadas, alterações da puberdade, metabolismo fosfo-cálcico, etc..

Pretendemos reunir neste Congresso não só todos os endocrinologistas portugueses, mas também colegas de outras especialidades com os quais temos em comum o tratamento dos doentes com patologia endócrina.

Elaborámos um programa que pretende responder a estes desafios.

Consideramos indispensável a sua presença, que muito nos honra, bem como a sua participação activa com trabalhos científicos que serão apresentados como comunicações orais ou cartazes.

Não podemos deixar de referir que o valor da nossa contribuição para o congresso fará destes 4 dias, um dos momentos mais elevados da Endocrinologia Portuguesa.

A Direcção

Obesidade e gravidez

S. Paiva¹, L. Ruas², M. Campos¹, M. Melo³, J. Santos³, A. Lobo⁴, E. Sobral⁵, E. Marta⁵, P. Moura⁶, M. Carvalheiro⁷

¹Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia; ²Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia; ³Interno Complementar do Serviço de Endocrinologia; ⁴Assistente Hospitalar de Obstetrícia; ⁵Assistente Hospitalar Graduada de Obstetrícia; ⁶Directora do Serviço de Endocrinologia, Professora Auxiliar de Endocrinologia; ⁷Director do Serviço de Obstetrícia, Professor Associado de Obstetrícia. Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Dra. Sandra Paiva › Serviço de Endocrinologia › Hospitais da Universidade de Coimbra › Praceta Mota Pinto, 3000-175 Coimbra
E-mail: endocdiab@huc.min-saude.pt › Telefone: 239 400 632

RESUMO

O objectivo deste trabalho foi investigar a relação da obesidade materna com a evolução da gravidez e parto.

Avaliámos 37 grávidas obesas (grupo O) observadas na Consulta de Endocrinologia-Obstetrícia. O grupo controlo foi constituído por 33 grávidas (grupo C) com IMC normal. Os dois grupos estavam ajustados para a idade, com IMC médio de 38,38 (grupo O) e 22,5 (grupo C, $p < 0,0001$). O ganho ponderal durante a gravidez foi superior no grupo C (11,82) comparado com o grupo O (7,89; $p < 0,01$). Da história obstétrica destaca-se incidência de 24,3% de abortamentos espontâneos nas obesas vs 6% no grupo controlo. Em relação às complicações, no grupo O observou-se uma maior incidência de DG (16,2%) do que no grupo controlo (3%, $p = 0,066$), e de HTA (27% vs 3%, $p < 0,005$).

Os partos ocorreram em média às 39,0 semanas no grupo O e às 38,5 no grupo C com uma taxa de 27% de cesarianas no primeiro e de 12,12% no segundo. O peso médio do recém-nascido foi significativamente mais elevado no grupo O (3359 g vs 3096 g, $p < 0,01$). A frequência de malformações congénitas foi de 13,5% (5) no grupo O e de 3% (1) no grupo C. Foi encontrada uma correlação significativa entre IMC, hipertensão ($p = 0,009$, teste de Mann-Whitney) e DG ($p = 0,012$). Não houve correlação significativa entre o tipo de parto e IMC.

Conclui-se assim que a obesidade está associada a uma maior incidência de complicações, nomeadamente HTA, DG e malformações congénitas. Deverá ser proposto a todas as mulheres obesas que desejem engravidar que colaborem em programas continuados de redução ponderal, face aos riscos que a obesidade acarreta na gravidez.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade; Gravidez; Diabetes gestacional (DG); Hipertensão arterial (HTA).

SUMMARY

Prevalence of obesity is increasing steadily in fertile women. We aimed to investigate its relation with pregnancy outcome in a group of Portuguese pregnant women.

A retrospective analysis of 37 obese pregnant women (O group) was undertaken in the Endocrinology/Obstetric Unit, from 1998 to 2004. Control group included 33 pregnant women (C group) with normal body mass index (BMI).

Our O and C groups were age matched (O: 27.9 ± 4.35 ; C: 28.6 ± 5.36 years; ns), with average BMI of 38.38 (O group) and 22.5 (C group, $p < 0.0001$). Weight gain during pregnancy was significantly more pronounced in the C group (11.82) as compared to the O group (7.89, $p < 0.01$). Obstetric history revealed an incidence of 24.3% of spontaneous abortions in obese patients in contrast with 6% in the control group. In which concerns complications during pregnancy, women in the O group had higher incidence of GDM (16.2%) than in the C group (3%, $p = 0.066$). Furthermore, 27% developed

hypertension in contrast to the C group (3%, $p < 0.005$). There was a case of repeated urinary infection in the O group.

Delivery occurred on average at 39.0 weeks in the O group and 38.5 in the C group, with 27% of caesarean section in the former group as compared to 12.12% in the later. Birth weight was significantly higher in the O group (3359 g vs 3096 g, $p < 0.01$). Congenital malformations occurred in 13.5% (5) in the O group compared to 3% (1) in the C group. There wasn't any foetal death in both groups. A significant correlation was found between increased BMI, hypertension ($p = 0.009$, Mann-Whitney test) and GDM ($p = 0.012$). There wasn't any significant correlation between type of delivery and BMI. In conclusion, obesity is associated with a higher incidence of maternal and foetal morbidity, namely hypertension, gestational diabetes and congenital malformations. This implies that obese women require information regarding potential hazards and advice concerning pregnancy planning.

KEY-WORDS

Obesity; Pregnancy; Gestational diabetes; Hypertension.

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade e das comorbilidades associadas está a aumentar, em particular nas faixas etárias mais jovens¹. Actualmente em Portugal estima-se que 38,6% da população tenha excesso de peso e 13,8% obesidade, o que constitui um problema de saúde pública grave².

A obesidade materna está associada a um aumento do risco de complicações materno-fetais durante a gravidez, nomeadamente diabetes gestacional, hipertensão arterial, fenómenos tromboembólicos, macrosomia fetal, malformações do sistema nervoso central, entre outros³⁻⁵.

O objectivo deste estudo foi avaliar as repercussões da obesidade materna na gravidez e parto numa amostra da população portuguesa.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliámos 37 grávidas obesas, definida por IMC pré-gravídico superior a 30 kg/m² (grupo O), observadas na Consulta de Endocrinologia-Obstetrícia do Hospital da Universidade de Coimbra de 2000 a 2004. O grupo controlo foi constituído por 33 grávidas (grupo C) com IMC pré-gravídico normal. Foram excluídas todas as mulheres obesas enviadas àquela consulta por outros motivos que não a obesidade, isto é, mulheres obesas enviadas à consulta por diabetes gestacional ou outra patologia endócrina.

Foram analisados os seguintes parâmetros maternos: antecedentes obstétricos, patologia associada durante a gravidez, nomeadamente HTA, diabetes gestacional, infecções urinárias e fenómenos tromboembólicos, função tiroideia, duração da gravidez e tipo de parto. Em relação aos parâmetros fetais foram analisados o peso do recém-nascido, Apgar, complicações e malformações congénitas. A análise estatística incluiu os testes do χ^2 , ANOVA, Mann-Whitney e análise de correlação, dependendo da distribuição da variável analisada.

RESULTADOS

Os dois grupos estavam ajustados para a idade, sendo a média de idades do grupo O de 27,9 \pm 4,35 anos e do grupo C de 28,6 \pm 5,36 anos, $p = ns$. O IMC médio foi de 38,38 kg/m² no grupo O e 22,5 kg/m² no grupo C, $p < 0,0001$. O ganho ponderal durante a gravidez foi superior no grupo C (11,82 kg) comparado com o grupo O (7,89 Kg, $p < 0,01$). Da história obstétrica destaca-se incidência de 24,3% de abortamentos espontâneos nas obesas, e de 6% no grupo controlo, embora sem atingir significado estatístico. Em relação às complicações, no grupo O observou-se uma maior incidência de diabetes gestacional (16,2%) do que no grupo controlo (3%), $p = 0,066$. Observou-se também um aumento significativo de hipertensão induzida pela gravidez no grupo das obesas em relação ao grupo controlo (27% versus 3%, $p < 0,005$).

Não houve em nenhum dos grupos qual-

quer complicação tromboembólica, e verificou-se apenas um caso de infecção urinária de repetição no grupo das obesas. Os doseamentos da função tiroideia foram normais em todos as grávidas de ambos os grupos.

Os partos ocorreram em média às 39,0 semanas no grupo O e às 38,5 semanas no grupo C, com uma taxa de 27% de cesarianas no primeiro e de 12,12% no segundo. Estas diferenças não atingiram no entanto significado estatístico. O peso médio do recém-nascido foi significativamente mais elevado no grupo O do que no grupo C (3359 g vs 3096 g, $p < 0,01$). A frequência de malformações congénitas foi de 13,5%⁵ no grupo O e de 3%¹ no grupo C, não tendo esta diferença significado estatístico. Em nenhum dos grupos houve registo de morte fetal ou neonatal.

A análise de correlação linear mostrou existir uma correlação entre IMC elevado e hipertensão induzida pela gravidez (teste de Mann-Whitney, $p = 0,009$), bem como IMC elevado e diabetes gestacional ($p = 0,012$).

Não foi encontrada qualquer correlação entre tipo de parto (eutócico, distócico ou cesariana) e IMC.

DISCUSSÃO

Na nossa amostra o IMC médio no grupo das obesas era muito elevado, reflectindo provavelmente o facto de ser uma consulta de referência, para onde são encaminhados os casos mais graves.

O ganho ponderal no grupo das obesas foi menor em relação ao do grupo controlo, o que corrobora o descrito na literatura^{3,6}. Embora não esteja bem estabelecido o grau de restrição calórica adequado à obesidade, deverão ser sempre aconselhadas refeições fraccionadas ao longo do dia, evitando-se assim o risco de cetose⁶.

Apesar de não atingir significância estatística, o número de abortamentos espontâneos no grupo das obesas foi superior ao do grupo controlo. Este facto, descrito e documentado em algumas séries, não tem base fisiopatológica consensual. Uma das hipóteses advogadas é o aumento da insulinoresistência (com as consequentes alterações vasculares), outra a diminuição da receptividade endometrial, associada a meio intra-uterino desfavorável⁴.

O aumento de casos de DG no grupo das obesas não atingiu significância estatística, provavelmente pela falta de poder do método usado (teste do χ^2). Todavia, é de realçar a significância do método quantitativo de correlação linear que encontrou uma co-variância positiva entre IMC e DG. Obesidade e DG estão intimamente relacionadas^{5,7,8}. A insulinoresistência secundária à acumulação de gordura intra-abdominal condiciona *stress* pancreático, mecanismo que é comum ao aparecimento de DG em mulheres predispostas.

As alterações hemodinâmicas descritas em grávidas obesas incluem HTA, hemoconcentração e alterações da função cardíaca. Na prática clínica, estas são evidenciadas pelo aumento de casos de HTA induzida pela gravidez e pré-eclampsia, o que se verificou neste estudo^{3,5}.

Apesar de alguns trabalhos referenciarem as complicações tromboembólicas e as infecções urinárias de repetição como frequentes nas obesas⁵, tal não foi encontrado neste estudo, provavelmente secundário ao número reduzido da amostra.

Nas séries de revisão não está descrita qualquer diferença na duração da gravidez em grávidas obesas e normoponderais. Há no entanto evidência de um aumento do número de cesareanas, atribuído a dilatação incompleta, indução falhada ou *stress* fetal^{5,9}. Neste trabalho houve um aumento do número de cesareanas no grupo das obesas, embora sem atingir significado estatístico.

Em relação ao peso do recém-nascido, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No entanto, este foi de 3359 g no grupo das obesas, com registo de apenas 4 casos de peso superior a 4000 g. Este facto poderá reflectir o seguimento em consulta multidisciplinar, com acompanhamento regular de endocrinologista e nutricionista. Actualmente, obesidade e a diabetes prévia são os factores de risco mais relevantes para a macrosomia¹⁰.

Por último, não poderemos deixar de reflectir sobre o aumento das malformações congénitas no grupo das obesas em relação ao grupo controlo, apesar de não atingir significado estatístico. Este está descrito em séries de revisão, e são as malformações do sistema nervoso central, nomeadamente os defeitos do tubo neural os mais prevalentes^{5,7}. Postula-se que poderão resultar de alterações metabólicas

ou nutricionais precoces, pois a formação do tubo neural nos humanos está completa aos 28 dias de gestação⁷.

CONCLUSÕES

A obesidade está associada a várias complicações materno-fetais, com particular relevância neste estudo para a diabetes gestacional e HTA induzida pela gravidez. No entanto, em séries mais numerosas, outras alterações são descritas, elevando o risco materno-fetal. As mulheres obesas que desejem engravidar, deverão ser acompanhadas em programas de redução ponderal, com vista à diminuição de possíveis complicações. Não há consenso definido quanto ao procedimento mais adequado, nomeadamente ao nível de restrição calórica óptimo, que não cause *stress* metabólico acrescido ao feto. Para além de correcção alimentar e exercício físico, medidas farmacológicas ou cirúrgicas deverão ser ponderadas caso a caso. No entanto são necessários estudos de avaliação do impacto da cirurgia bariátrica, nomeadamente das implicações no bem-estar fetal.

A obesidade constitui actualmente um problema sério de saúde pública, com custos directos e indirectos extremamente elevados. A sua abordagem impõe medidas de prevenção, cabendo à sociedade em geral um empenhamento na resolução deste problema¹.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Technical report Series-894. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneve, 2000.
2. Carmo I, Santos O, Camolas J, et al. Prevalence of obesity in Portugal. *Obes Rev* 2006; 7(3): 233-7.
3. Linné Y. Obesity and pregnancy complications. *Obesity Reviews* 2004; 5: 137-143.
4. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human Reprod* 2004; 19: 1644-1646.
5. Andreassen K, Andersen M, Schantz A. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1022-1029.
6. Robison S, Franks S. Obesity, infertility, contraception and pregnancy. In *Clinical Obesity*. Kopelman P, Stock M (eds). Blackwell Science.
7. Anderson J, Waller D, Canfield M, et al. Maternal obesity, gestational diabetes and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005; 16: 87-92.
8. Rocha T, Dores J, Ruas L, Carvalheiro M. Registo Nacional de Diabetes Gestacional em 2004. *Revista Portuguesa Diabetes* 2007; 1: 9-15.
9. Ehrenberg H, Durnwald C, Catalano P, et al. The influence of obesity and diabetes on the risk of caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 969-974.
10. Ehrenberg H, Mercer B, Catalano P. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 964-968.

Análise molecular em algumas famílias com atraso mental ligado ao cromossoma X

M.C. Rosamond Pinto^{1,2}, R. Magalhães Faria³, D.M. Pinto¹, I. P. Maia⁴

¹Genética Humana. Faculdade de Medicina de Lisboa; ²Departamento de Endocrinologia e Metabolismo. Divisão de Biologia Molecular. Universidade de Miami (USA); ³Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral, Lisboa; ⁴Faculdade de Farmácia. Universidade Lusófona de Ciências e Tecnologia, Lisboa

Correspondência:

Professora Doutora Maria Cristina Rosamond Pinto › Centro de Genética Humana
E-mail: genetica_medica@hotmail.com › Telefone: 217581029

RESUMO

O objectivo do trabalho foi o de fazer o diagnóstico directo de uma das mutações responsáveis pela síndrome Fra (X), confirmando ou infirmando o diagnóstico clínico ou citogenético nos proposita, de forma a encontrar os portadores tanto no sexo masculino como feminino nas respectivas famílias, fazendo, deste modo, a prevenção e a respectiva triagem através da avaliação genética. Com a realização de estudos moleculares, complementando a análise citogenética clássica, tanto nos proposita como nos seus familiares mais próximos, confirmou-se a presença de uma mutação completa do gene FMR1 em alguns dos indivíduos estudados. Os portadores Fra (X) demonstravam uma pré-mutação detectada com recurso às técnicas moleculares.

Os estudos desenvolvidos pelos Autores permitiram uma abordagem correcta dos doentes sob o ponto de vista psico-pedagógico. A identificação dos portadores de pré-mutações e dos indivíduos não portadores da mutação génica nos agregados familiares estudados possibilitou, igualmente, um aconselhamento genético preciso na sequência do diagnóstico molecular.

PALAVRAS-CHAVE

Atraso mental; Síndrome do X-frágil; Análise de DNA; Pré-mutação; Metilação.

SUMMARY

The purpose of the present work was to carry on the direct diagnosis of one of the mutations responsible for the Fra(X) syndrome, thus confirming the clinical or cytogenetic diagnosis in the patients, also enabling the detection of the carriers both male and female in the studied families viewing the prevention and screening through genetic evaluation. With the completion of the molecular tests, furthermore to the classic cytogenetic analysis both in the affected persons and the close kinship available for studies, the Authors thus confirmed the presence of a complete mutation of the gene FMR1 in some of the patients. The Fra(X) carriers exhibited a pre-mutation with the resource of biotechnology methods.

The studies herein described allowed a correct approach to the clinical status of the patients from the psycho-pedagogical point of view. The identification of the carriers of pre-mutations and of the individuals non carriers of the genetic mutation in the family cohorts studied allowed a better approach regarding genetic counseling.

KEY-WORDS

Mental retardation; Fragile-X Syndrome; DNA Analysis; Pre-mutation; Methylation.

INTRODUÇÃO

O atraso mental é uma das principais razões pela qual são referidos doentes aos serviços de pediatria, neurologia pediátrica, endocrinologia e clínicas de genéticas. Muitas vezes, não obstante a extensa investigação, não é possível um diagnóstico etiológico: desta forma as famílias permanecem sem um aconselhamento genético preciso ou com dúvidas relativamente às opções reprodutoras, nomeadamente no âmbito do diagnóstico pré-natal. Os defeitos ligados aos genes mapeados ao cromossoma X (*X-linked genes*) têm sido há muito considerados uma causa importante do atraso mental (AM), com base na observação de que o AM é significativamente mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino do que nos indivíduos do sexo feminino¹.

Estima-se que genes monogénicos para o atraso mental ligado ao cromossoma X (AMLX) sejam responsáveis por cerca de 10% do AM dos indivíduos do sexo masculino².

O AMLX poderá ser classificado como síndromico (AMLX-S), referindo-se a situações com anomalias neurológicas, físicas e bioquímicas, ou como não síndromico (AMLX-NS)³. Existem mais de 30 genes associados ao AMLX-S com cerca de 20 genes identificados para o AMLX-NS⁴.

A patologia AMLX mais vulgar, designada de Síndrome de X-frágil (FRAXA) deve-se a uma mutação do gene FMR1⁵, com uma prevalência de 1 em 4000 indivíduos do sexo masculino e 1 em 6000 indivíduos do sexo feminino, nas mais variadas populações⁶.

O AMLX é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X, causadora de incapacidades que variam entre diversos graus de atraso psicossomático até ao AM profundo⁷. Observam-se com frequência atrasos graves na linguagem, problemas de comportamento semelhantes ao autismo, macro-orquidismo, hiperactividade, atraso no desenvolvimento motor e sensorial, para além de um *fácies* característico (macrocefalia com face alongada, fronte e queixo proeminentes, pavilhões auriculares com implantação baixa e saliente). A síndrome em questão é responsável pela maioria dos atrasos mentais hereditários com tradução no desenvolvimento psicomotor⁸. O defeito molecular tem a sua base em tripletos repetitivos: Citosina, Guanina,

Guanina (CGG) na região codificante do gene FMR1, mapeado à região terminal do braço longo (q) do cromossoma X⁹. Sob o ponto de vista mendeliano a síndrome segrega de forma dominante, com penetrância reduzida¹⁰.

Recentemente, identificaram-se mutações nos genes homeostáticos (ARX) tanto em situações síndromicas como não síndromicas¹¹. A gama fenotípica do AMLX é bastante extensa.

As causas da definição precisa do tipo de AMLX são bastante heterogéneas, e, ainda que o AM seja diagnosticado em cerca de 50% dos casos, sabe-se que 50% dos restantes casos devem-se a factores ambientais e destes cerca de metade são atribuídos a factores genéticos.

Os factores ambientais poderão incluir a exposição a drogas, radiações, infecções ou doença materna (ex. exposição a rubéola, citomegalovírus).

Grande parte das pessoas afectadas não têm sido diagnosticadas, aplicando-se o mesmo às respectivas famílias em que poderá haver mais de um membro com AM de origem obscura. Caso as pessoas em questão conhecessem o diagnóstico e o carácter hereditário desta doença, uma triagem genética adequada e oportuna poderia contribuir para reduzir a ocorrência ou a recorrência da patologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 3 agregados familiares. Um dos agregados incluía um propositus com características fenotípicas sugestivas de AMLX, hiperactividade, alterações na distensibilidade muscular, observando-se também num irmão um comportamento autista. Num outro agregado familiar para além do indivíduo do sexo masculino afectado com AM apresentando, igualmente, ginecomastia e obesidade, existia um outro ascendente (tio materno) também afectado; a mãe exprimia o local Fra (X) na qualidade de portadora.

O terceiro agregado familiar evidenciava 2 gémeos monozigóticos com AM, características dismórficas típicas do AMLX e que tinham sido diagnosticados com a síndrome autista.

O fenótipo dos proposita estudados era aparentemente normal à nascença, verificando-se todavia algum atraso no desenvolvimento motor; o atraso motor não era progressivo, sen-

do relativamente compatível com uma maior longevidade (caso do doente do grupo etário mais avançado, com 27 anos de idade; a idade dos restantes doentes oscilava entre os 9 e os 16). Das características pré-pubertárias destacavam-se: atraso no desenvolvimento psico-motor (especialmente na fala); temperamento anormal (hiperactividade, autismo, ataques súbitos); AM (IQ 30-50); anomalias crânio-faciais (*fácies* alongado, fronte proeminente, pavilhões auriculares grandes, proeminência do maxilar inferior). Como características pós-pubertárias a referir: macro-orquidismo; comportamento anormal (timidez, aversões, fixidez do olhar); alterações oftalmológicas (estrabismo); alterações ortopédicas (pé chato, hiperextensibilidade tendinosa ou muscular). Outras características revelavam alterações cardiovasculares e dermatoglifos anormais (resultados não apresentados).

Foram efectuados estudos citogenéticos clássicos nos proposita e ascendentes disponíveis. Recorreu-se à venopunção para a execução dos estudos citogenéticos em linfócitos periféricos para a análise do cariótipo. As culturas linfocíticas foram tratadas com FURD (5-Flúor-desoxiuridina) ou com 3HdTTP como já descrito previamente¹².

Estes métodos permitem a distinção do cromossoma X com replicação precoce ou tardia. Os diapositivos foram inicialmente bandeados com tripsina, identificando-se os cromossomas X e as metafases X-frágil positivas. Após descoloração dos diapositivos com metanol, os que tinham sido tratados com FURD foram submetidos ao Hoechst 33258 seguindo-se o tratamento com UV e SSC¹³.

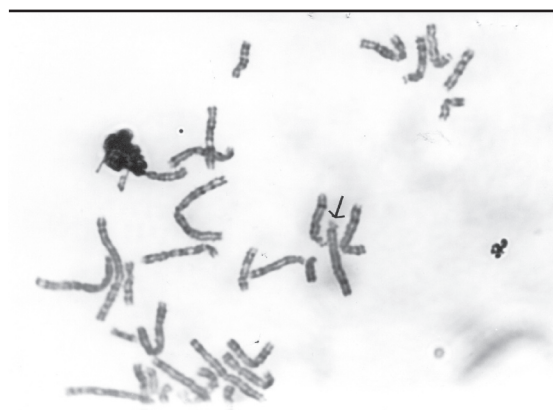
Os estudos moleculares efectuaram-se com ADN de alto peso molecular isolado de linfócitos do sangue periférico, recorrendo-se ao extractor ADN 340A da Applied Biosystems. O ADN purificado (2,5 µg) foi submetido a hidrólise completa com a endonuclease de restrição Hind III e dupla restrição enzimática Hind III/SacII e EcoRI + Eag. O uso de Hind III ou EcoRI fornece essencialmente resultados idênticos dado que os locais de restrição para estas enzimas são adjacentes tanto na extremidade 5' ou 3' da sonda OX1.9 (*New England Biolabs*). Seguiu-se o fraccionamento em geles de agarose 0,8% e a transferência para membranas de nylon de acordo com o método de Southern Blotting¹⁴. As sondas de ADN OX1.9 e STB12 (mapeadas ao braço longo (q)

do cromossoma X) foram radiomarcadas com P³²-CTP pelo método dos *primers* oligomarcados (Amersham). Após hibridização de 12 horas, as referidas membranas foram sujeitas a lavagens adstringentes de SSC×0,1 a 60° C, seguindo-se a autoradiografia durante 72 horas a -70°C. Determinou-se, desta forma, não só a presença da mutação completa nos proposita com AM como ainda a dimensão da pré-mutação nos portadores face aos indivíduos controlo.

RESULTADOS

A cariotipagem clássica efectuada tanto nos proposita com nos ascendentes implicou a análise de uma média de 60 a 100 placas metafásicas. Em todas as células encontravam-se presentes 46 cromossomas; em 5% das células analisadas observaram-se alterações no cromossoma X compatível com o X-frágil. As culturas tratadas com FURD exibiam o local frágil comum, Fra (X) (q.27.2) à excepção de um dos proposita (Figura 1). Os pequenos rearranjos cromossómicos (da ordem de 1-2 mbases de DNA) não são por vezes detectáveis mesmo com recurso à análise citogenética de elevado poder de resolução, sendo provável que rearranjos cromossómicos sub-microscópicos se encontrassem presentes nos portadores Fra (X) estudados.

FIGURA 1: Placa metafásica de um dos proposita estudados demonstrando o local Frágil-X (q27.2)



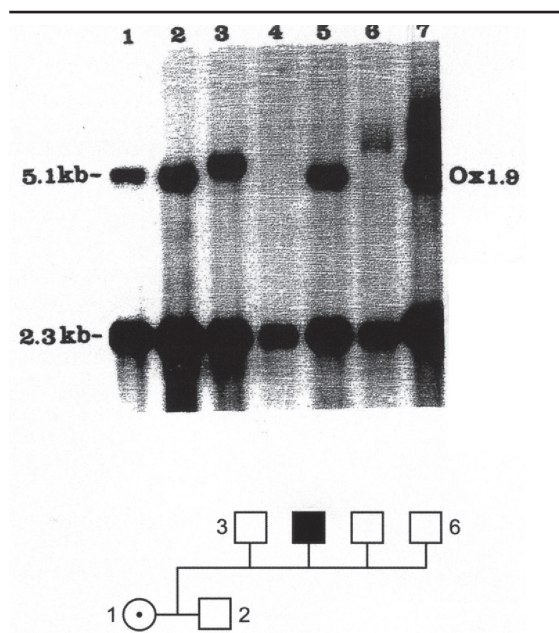
A Tabela I resume as sondas e as endonucleases de restrição usadas, bem como os respectivos pesos moleculares expressos em kilobases (Kb).

TABELA I – Enzimas utilizados e as dimensões dos fragmentos de DNA detectados pela análise Southern Blot

Endonucleases de restrição e dimensões dos fragmentos de restrição polimórfica			
Alelos	Sondas		
	OX1.9		STB12
	EcoRI	EcoRI + Eag HindIII/EcoRI+SacII	
		Indivíduos do sexo masculino	Indivíduos do sexo feminino
Normais	5,1-5,2	≈ 2,8	2,8 + 5,2
Pré-mutação	5,3-5,7	2,9-3,3	2,9-3,3
Per-mutação			5,3-5,7
Mutação	> 5,7	> 5,7	> 5,7

de múltiplas bandas ou um borrão electroforético indica heterogeneidade no DNA inserido/amplificado nas diferentes células, i.e., instabilidade somática da mutação. Em alguns indivíduos observou-se uma ligeira oscilação no tamanho da banda electroforética ou uma banda electroforética não habitual a 5Kb; estas bandas não são susceptíveis de ser distinguidas de outros aspectos técnicos inerentes à electroforese ou ao “Blotting”.

FIGURA 2 – Análise DNA do primeiro agregado familiar estudado com OX1.9 e controlos com hidrólise restritiva HindIII. O lóculo 1 refere-se ao progenitor materno com Fra (X) positivo (Xq2,7), apresentando o padrão electroforético típico de portadora da mutação; o lóculo 2 é inerente ao DNA do progenitor paterno normal; o DNA do lóculo 3 corresponde a um irmão não afectado; no lóculo 4, referente ao propositus, é nítida a ausência da banda 5,1kb; o lóculo 5 diz respeito a outro irmão não afectado do doente; o padrão electroforético no lóculo 6 é duvidoso relativamente ao estado de afectado – de evidenciar que esse irmão apresentava um comportamento autista (?); o lóculo 7 refere-se a um indivíduo do sexo feminino Fra (X) positivo usado como controlo. Os símbolos preenchidos correspondem a uma mutação completa; os símbolos pontuados ao meio correspondem a pré-mutações.



PADRÕES DE HIBRIDIZAÇÃO

As Figuras 2, 3 e 4 demonstram os padrões de hibridização observados no controlo normal, nos indivíduos Fra (X) e portadores. Os padrões electroforéticos positivos para a mutação são designados subjacentes aos respectivos lóculos, representando quantidades variáveis do DNA amplificado detectado. A presença

FIGURA 3 – Hibridização DNA com sonda STB12 no segundo agregado familiar estudado com segregação da síndrome Fra (X). O lóculo 1 diz respeito ao DNA controlo hidrolizado por EcoRI; o lóculo 2 apresenta o padrão de DNA do tio materno do propositus afectado com AMLX (ausência das bandas 5,1– 5,2kb); o padrão electroforético do progenitor materno portador da pré-mutação é evidente no lóculo 3; o lóculo 4 refere-se ao padrão electroforético do DNA do propositus; o lóculo 5 evidencia o DNA de uma irmã não afectada do propositus.

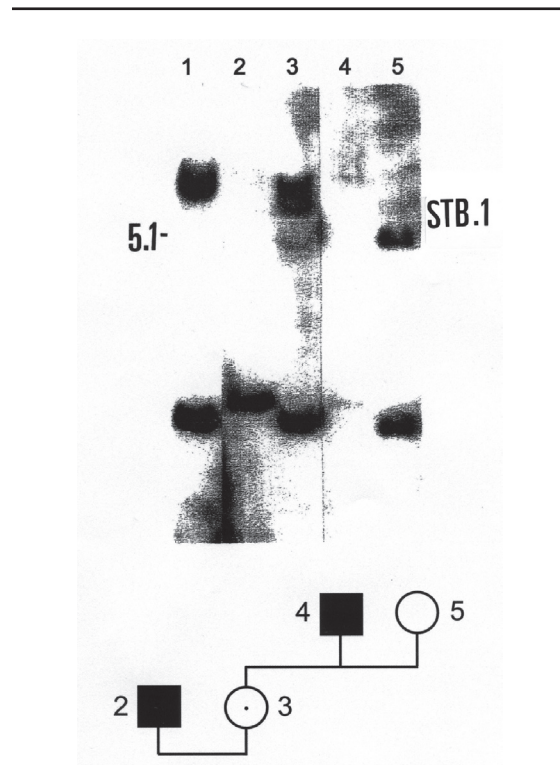
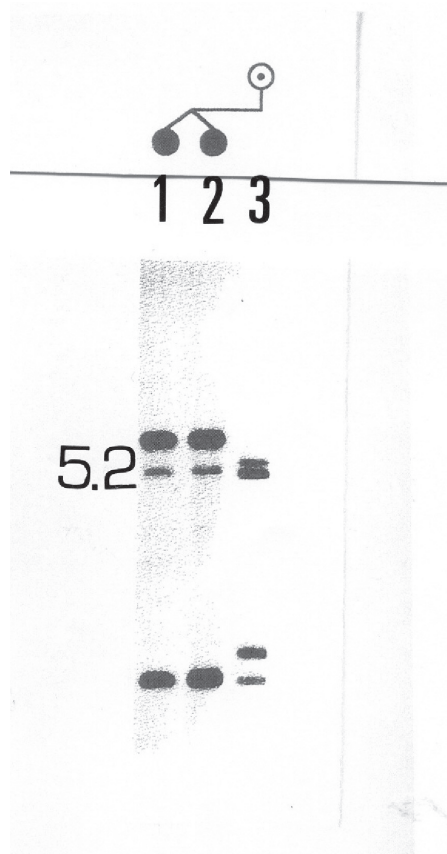


FIGURA 4 – Padrão de mutação DNA e metilação em dois gémeos monozigóticos (respectivamente lóculo 1 e 2) e no seu progenitor materno (lóculo 3) portador da respectiva pré-mutação (hidrólise por endonucleases de restrição EcoRI + Eag).



DISCUSSÃO

Os casos de AMLX são na sua maioria não síndromicos. Todavia as possibilidades na classificação das famílias afectadas tem melhorado com o advento dos estudos moleculares, sendo natural que a proporção dos casos síndromicos diagnosticados aumente. Na realidade, o FRAXA inicialmente descrito como não síndromico é actualmente considerado o exemplo mais predominante do AMLX-S. As mutações nos diversos genes AMLX podem dar origem tanto às situações S como NS, indicando que não se dispõe ainda duma base molecular fiável para uma distinção específica entre genes AMLX-S e AMLX-NS. Existem cerca de 100 formas de AMLX-S descritas até à data. Têm sido identificados defeitos genéticos causativos em 66 destas formas AMLX-S, incluindo diversas situações descritas como geneticamente

alélicas¹⁵. A disponibilidade da sequência do genoma humano e o aumento do conhecimento relativamente à função génica tem contribuído para uma melhor clarificação do AMLX. A base molecular do AMLX-NS torna-se intrinsecamente mais difícil de se definir dado o seu elevado grau de heterogeneidade genética.

Várias estratégias têm levado à identificação de genes AMLX-NS. Por exemplo, o gene FMR2 foi descoberto pela sua associação com um local frágil (FRAXE) que é análogo à associação do FMR1 com um outro locus génico homólogo – FRAXA^{16,17}.

Vários outros genes têm sido identificados por mapeamento e clonagem em doentes com AM demonstrando rearranjos citogenéticos equilibrados envolvendo o cromossoma X ou pela caracterização molecular de pequenas deleções cromossomáticas-X. Estão descritas situações de mosaïcismo celular em cerca de 15 a 29% dos indivíduos com mutações FMR1. Esse mosaïcismo poderá ser devido a “mosaicismo dimensional repetitivo” em que estão presentes tanto as mutações completas como as pré-mutações ou “mosaicismo de metilação” em que as mutações completas têm vários graus de metilação¹⁸⁻²⁰.

Dado que a maior parte dos testes laboratoriais clínicos define que as sequências repetitivas são de cerca de 2 a 3 tripletos, talvez seja de se considerarem resultados com 50 a 58 sequências repetitivas como potenciais pré-mutações. O risco da instabilidade dos alelos com 40 a 50 sequências repetitivas encontra-se minimizado quando da transmissão do progenitor para o descendente²¹.

As mutações encontradas no gene FMR1 resultam normalmente de uma perda de função que conduz a uma redução da expressão génica.

As expansões de ADN repetitivas de cerca de 43-200 tri-nucleótidos presentes, tanto em portadores masculinos como femininos, são em regra assintomáticos; as expansões dessa dimensão são designadas de pré-mutações. Uma outra alteração estrutural que modifica a expressão génica do FMR1 é a metilação quase sempre presente nos indivíduos afectados^{22,23}. Um grande número de indivíduos com Frágil X apresentando a mutação completa, têm uma pré-mutação numa determinada percentagem de células (i. e., são mosaicos somáticos), em-

bora não esteja bem definido de que forma a presença deste mosaicismo nas células sanguíneas reflecte o nível de mosaicismo no Sistema Nervoso Central.

A base da variabilidade fenotípica nos indivíduos do sexo masculino afectados poderá residir na falência do mecanismo de inactivação normal do cromossoma X com o correspondente reflexo na dosagem de compensação de um gene ou vários genes mapeados ao longo do respectivo cromossoma²⁴.

A caracterização molecular das síndromes AM é o primeiro estágio para a compreensão da lesão genética inerente. É possível categorizar as lesões genéticas em dois tipos: em primeiro lugar as mutações que inactivam ou alteram a função de um gene único; em segundo lugar uma dosagem génica anormal devido a um aumento do número de cópias génicas (à semelhança do que se passa numa trissomia) ou haploinsuficiência (ex. das deleções que reduzem o indivíduo a uma única cópia génica²⁵. Em alguns *loci* génicos a dosagem génica correcta requer que um *locus* seja herdado do progenitor paterno sendo o outro *locus* derivado do progenitor materno. Os genes regulados desta forma traduzem uma impressão parental genómica. O melhor exemplo em genética humana deste fenómeno é a diferença entre as Síndromes Prader-Willi (PWS) e Angelman (AS). Ambas as Síndromes resultam de deleções da mesma região cromossomática: 15q11-q13. Caso a deleção ocorra no cromossoma paterno herdado, o fenótipo é PWS; se a deleção for de origem materna o fenótipo é AS.

CONCLUSÕES

DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TERAPIA

Num número significativo de casos de AM, o carácter síndrómico desta doença só é aparente na puberdade ou num grupo etário mais avançado. Deste modo, na prática clínica em que existe uma única criança ou um pequeno agregado familiar afectado, poderá não ser possível chegar a um diagnóstico clínico específico, e a maioria destes casos passaram por NS, contribuindo para um implemento da aparente heterogeneidade do AMLX-NS.

Tendo sido excluídas as alterações cromossomáticas deverá ser prática comum efectuar os testes Fra (X) em todos os indivíduos do sexo masculino não microcefálicos e com AM de causa desconhecida, ainda que as mutações FMR1 sejam só detectadas em 2-2,5%. Em agregados familiares extensos, a observação clínica poderá revelar características fenotípicas distintas e o mapeamento de ligação deverá focar a triagem das mutações no contexto dos genes AMLX conhecidos. Caso esta informação seja insuficiente, justificar-se-á a triagem das mutações ARX, que são as mais comuns no AMLX-NS. A mutação ARX que constitui um elemento comum do AMLX-S e do AMLX-NS, encontra-se mapeada a um pequeno intervalo de ligação definido a partir de um repositório de dados de ligação (*linkage*) de variadas famílias síndrómicas²⁶. Cerca de 50% dos doentes com famílias AMLX poderão ter mutações em um dos múltiplos genes conotados ao AMLX-NS. No entanto, os métodos correntemente disponíveis são demasiado dispendiosos para justificar a triagem mutacional génica de todos os genes AMLX-NS. Esta situação encontra-se hoje modificada face à tecnologia do "DNA arrays", incluindo os chips de DNA²⁷.

Os polimorfismos ligados ao cromossoma X que modulam o coeficiente de inteligência (IQ) de uma forma subtil poderão ser responsáveis pela variabilidade clínica observada nas famílias AMLX. Desta forma, a tipagem destes genes modificadores é susceptível de melhorar a precisão dos testes preditivos relativamente à gravidade e evolução da doença. Nos indivíduos do sexo masculino com IQ relativamente reduzido, mas ainda normal, tais mutações permitem antecipar uma labilidade mental "borderline". Assim, estas mutações podem representar importantes factores de risco para o AM na população em geral e a sua ocorrência colocará novos desafios ao aconselhamento genético²⁸.

Dado a complexidade do cérebro humano e ocorrências precoces do AM, presume-se que a alteração no desenvolvimento nas terapias curativas para o AMLX monogénico serão reduzidas. Ainda que este seja o caso para as doenças síndrómicas inerentes aos defeitos no desenvolvimento cerebral, os doentes com AMLX-NS não demonstram alterações anatómicas tão grosseiras. A imagiologia confocal, e mais recentemente a imagiologia com fotões

duplos (PHOTON IMAGING) têm-se revelado meios complementares bastante úteis. O desenvolvimento destes exames complementares faz prever que nos doentes com defeitos genéticos responsáveis pelo AM, a intervenção terapêutica possa ser possível muito precocemente, rasgando novos horizontes para a farmacogenómica destas doenças.

BIBLIOGRAFIA

1. Lehrke RG. X-linked mental retardation and verbal disability. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974; 10: 1-100.
2. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 689-693.
3. Ropers HH, Hoeltzenbein M, Kalsscheuer V, et al. Nonsyndromic mental retardation: where are the missing mutations? *Trends Genet* 2003; 19: 316-320.
4. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 669-680.
5. Chiurazzi P, Pomponi MG, Willemsen R, Oostra BA, Neri G. In vitro reactivation of the FMR1 gene involved in fragile X syndrome. *Human Molecular Genetics* 1998; 7: 109-113.
6. Biancalana V, Beldjord C, Tailandier A, et al. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997-2001): a collaborative study reporting 95% of the activity in France. *Am J Med Genet* 2004; 129: 218-224.
7. Stromme P, Hagberg G. A etiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 76-86.
8. Stromme P. ARX and other single genes in X-linked mental retardation: revisiting a population-based study. *J Pediatric Neurology* 2005; 3: 121-122.
9. Eichler EE, Holden JJA, Popovich BW, Reiss AL, Snowk, Thibodeau SN. Length of uninterrupted CGG repeats determines stability in the FMR1 gene. *Nature Genet* 1994; 8: 88-94.
10. Imbert G, Feng Y, Nelson DL, Warren ST, Mandel. FMR1 and mutations in the fragile X syndrome: Molecular biology; biochemistry and genetics. En: Wells R Warren ST, Sarmiento M ed. *Genetic instabilities and hereditary neurological diseases*. New York: Academic Press 1998; 27-54.
11. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G. ARX, a novel Proclass-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 981-991.
12. Tuckerman E, Webb T. The inactivation of the fragile X chromosome in female carriers of the Martin Bell syndrome as studied by two different methods. *Clin Genet* 1989; 35: 25-30.
13. Scempp W, Meer B. Cytologic evidence for three human X-chromosomal segments escaping inactivation. *Hum Genet* 1983; 63: 171-174.
14. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98: 503-517.
15. Hilger Ropers H, Hamel BJ. X-linked mental retardation. *Nature* 2005; 6: 46-57.
16. Gecz J, Gedeon AK, Sutherland GR, Mulley JC. Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation. *Nature Genet* 1996; 13: 105-108.
17. Gu Y, Shen Y, Gibbs RA, Nelson DL. Identification of FMR2, a novel gene associated with the FRAXE CCG repeat and CpG island. *Nature Genet* 1996; 13: 109-113.
18. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, O'Connor RA, Seydel C, Mazzocco MM, Snow K, Thibodeau SN. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR1 mutation associated with protein expression. *Am J Med* 1994; 51: 298-308.
19. Rousseau F, Robb LJ, Rouillard P, Der Kaloustian VM. No mental retardation in a man with 40% abnormal methylation at the FMR1 locus and transmission of sperm cell mutations as premutations. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 927-930.
20. Smeets HJ, Smits AP, Verheij CE, Theelen JP, Willemsen R, van de Burgt I, Hoogeveen AT, Oosterwijk JC, Oostra BA. Normal phenotype in two brothers with a full FMR1 mutation. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2103-2108.
21. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 454-464.
22. Yu S, Pritchard M, Kremer E, et al. Fragile X genotype characterised by an unstable region of DNA. *Science* 1991; 252: 1179-1181.
23. Jacquemont S, Hageman RJ, Leehey MA, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460-469.

24. Sherman SL, Jacobs POA, Morton NE, et al. Further segregation analysis of fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985; 69: 3289-3299.
25. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. 2000; 97: 189-194.
26. Stromme P. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nature Genet* 2002; 30: 441-445.
27. Rodrigues-Revena L, Montserrat M, Rosenberg C, Lamb A, Lee C. Structural variation in the human genome: the impact of copy number variants on clinical diagnosis. *Genet Med* 2007; 9(9): 600-606.
28. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (*Aristaless X*) mutations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 689-693.

Agradecimentos: Os Autores agradecem a Ana Isabel Gonçalves Pedro a preparação cuidadosa do Manuscrito.

Terapêutica supressiva com levotiroxina no bócio nodular não tóxico: estudo retrospectivo

Léone Duarte¹, José Silva Nunes², Fernando Malheiro³

¹Interna Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Director do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Correspondência:

Dra. Léone Duarte › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospital de Curry Cabral › Rua da Beneficência, nº 8 › 1069-166 Lisboa › E-mail: leoneduarte@gmail.com › Telefone: 217924379 › Fax: 217924377

RESUMO

A utilização da terapêutica supressiva com levotiroxina na patologia nodular da tiróide, apesar de amplamente utilizada, é ainda controversa. O nosso estudo teve como objectivo avaliar o efeito da terapêutica com levotiroxina, a curto/médio prazo, no bócio nodular não tóxico e pesquisar eventuais factores condicionantes da variação nas dimensões nodulares. Foram analisados retrospectivamente a evolução das dimensões do nódulo dominante e da média dos três maiores nódulos, medidos ecograficamente, em 200 doentes. Comparámos os resultados consoante tinha ou não sido utilizada terapêutica com levotiroxina, ao fim de 1, 2 e 3 anos de seguimento.

No grupo sob levotiroxina verificou-se uma redução, estatisticamente significativa, da média dos três maiores nódulos após 1 ano de seguimento ($p=0,023$) e do nódulo dominante após 2 anos de seguimento ($p=0,027$). Observou-se uma correlação positiva, com significado estatístico, entre o volume inicial do nódulo dominante e a sua redução após 1 ano ($p=0,015$; $r=0,319$) e entre a média dos três maiores nódulos inicial e a sua redução após 1 ano ($p=0,007$; $r=0,353$) e 2 anos de seguimento ($p=0,025$; $r=0,266$). No nosso estudo, verificou-se ainda uma correlação directa entre a supressão da TSH e a redução do nódulo dominante após 1 ano ($p=0,027$; $r=0,29$) e 3 anos de terapêutica ($p=0,01$; $r=0,349$). Não observámos correlação entre a evolução das dimensões nodulares e a idade, sexo, tipo de nódulo (sólido ou sólido/quístico), positividade para anticorpos anti-peroxidase ou anti-tiroglobulina e dose de levotiroxina utilizada.

Em conclusão, o nosso estudo sugere que a terapêutica com levotiroxina no bócio nodular não tóxico parece ter um efeito benéfico na redução do crescimento nodular, particularmente nos dois primeiros anos de terapêutica. A redução do volume nodular conseguida está na dependência directa do seu volume inicial e do grau de supressão da TSH.

PALAVRAS-CHAVE

Nódulos tiroideus; Levotiroxina; Crescimento nodular.

SUMMARY

Therapy with L-thyroxine in individuals with non-toxic nodular goiter, although widely used, is still a matter of controversy. Our study aimed to evaluate the effect of L-thyroxine therapy, in short/medium term, and to search for factors that may affect nodular growth. Retrospectively, we analyzed the evolution of the dimensions of the dominant nodule and of the mean of the three major nodules, measured by ultrasonography, in 200 patients. We compared nodular growth whether L-thyroxine therapy was used or not, after 1, 2 and 3 years of follow-up.

In the treated group we found a significantly greater reduction of the mean of the three major nodules after 1 year of follow-up ($p=0.023$) and of the dominant nodule after 2 years of follow-up ($p=0.027$). There was a positive significant correlation between the initial volume of the dominant nodule and the decrease observed after 1 year ($p=0.015$; $r=0.319$) and between the initial mean of

the three major nodules and the decrease observed after 1 year ($p=0.007$; $r=0.353$) and 2 years of follow-up ($p=0.025$; $r=0.266$). In our study, there was also a direct significant correlation between the TSH suppression obtained and the dominant nodule decrease after 1 year ($p=0.027$; $r=0.29$) and 3 years of follow-up ($p=0.01$; $r=0.349$). There was no correlation among nodular growth and age, gender, type of nodule (solid or solid/cystic), positivity for anti-microsomal or anti-thyroglobulin antibodies and dosage of L-thyroxine used.

It is concluded from this study that suppressive L-thyroxine therapy in non-toxic nodular goiter seem to have some beneficial effect in reduction of nodular growth, particularly in the first two years of therapy. The decrease in nodular volume observed in those treated with L-thyroxine is directly dependent on its initial volume and on the degree of TSH suppression.

KEY-WORDS

Thyroid nodules; L-thyroxine; Nodular growth.

INTRODUÇÃO

A patologia nodular da tiróide é uma situação clínica muito comum. Estudos epidemiológicos evidenciaram que a prevalência dos nódulos palpáveis da tiróide é de aproximadamente 5% nas mulheres e 1% nos homens, em áreas geográficas com suficiente aporte de iodo. A prevalência de nódulos detectados por ecografia de alta resolução é francamente superior, variando entre 19 e 67% em indivíduos aleatoriamente seleccionados¹. A patologia nodular da tiróide é mais frequente nas mulheres, nos idosos e em regiões com baixo aporte de iodo¹. Aquando do diagnóstico, a principal preocupação clínica é a exclusão de nódulos de etiologia neoplásica, que se calcula corresponder a 5-10% do total de casos¹. Relativamente à patologia nodular benigna, a sua avaliação clínica e imagiológica, a periodicidade do seguimento e, principalmente, o tratamento permanecem alvo de controvérsia desde há vários anos.

Em 2002, o Grupo de Estudos da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (GET-SPEDM) realizou um estudo que teve como objectivo caracterizar a prática médica de endocrinologistas e cirurgiões, relativamente ao diagnóstico e tratamento da patologia nodular da tiróide. Foi pedido o preenchimento de um questionário que visava avaliar o procedimento diagnóstico e terapêutico dos médicos relativamente a um caso clínico definido e foi realizada uma análise comparativa com inquéritos semelhantes realizados nos EUA e na Europa pela *European Thyroid Association*. No estudo do GET-SPEDM

verificou-se que em relação ao tratamento, 33% dos médicos preconizaram tratamento com levotiroxina e que o tratamento cirúrgico foi proposto por 16,3% dos endocrinologistas e 36,6% dos cirurgiões. A maioria dos médicos (68%), no entanto, optaria por manter apenas a vigilância. Nos inquéritos Norte Americano e Europeu, 47% dos médicos norte-americanos e 40% dos médicos europeus utilizaram terapêutica supressiva com levotiroxina, uma percentagem muito significativa².

A supressão da TSH sérica com levotiroxina tem como objectivo a redução do crescimento nodular TSH-dependente e a prevenção do aparecimento de novos nódulos³. Nas últimas duas décadas vários estudos foram realizados com o objectivo de avaliar a eficácia desta terapêutica e determinar possíveis factores condicionantes da resposta à levotiroxina. Alguns destes estudos evidenciaram que a terapêutica com levotiroxina em doses supressivas da TSH, a longo prazo, é eficaz na redução das dimensões nodulares ou na inibição do seu crescimento e na prevenção do desenvolvimento de novos nódulos⁴⁻⁷. Deste modo, a sintomatologia associada ao volume nodular e o número de cirurgias por bócio multinodular poderia ser significativamente reduzido⁴. Alguns autores sugeriram que os nódulos de menores dimensões, solitários, sólidos⁶ e ricos em colóide na citologia aspirativa⁸, eram particularmente susceptíveis à redução do volume nodular com terapêutica com levotiroxina.

No entanto, vários outros estudos não encontraram efeito benéfico significativo da levotiroxina nas dimensões nodulares^{5,9-11}. A esta

controvérsia acresceu-se ainda a preocupação relativamente aos efeitos da levotiroxina a nível cardíaco e na densidade mineral óssea, em particular na mulher pós-menopáusia¹²⁻¹⁴.

Nas linhas orientadoras de abordagem dos nódulos tiroideus e carcinoma bem diferenciado da tiróide da *American Thyroid Association* publicadas em 2006, o painel de peritos não recomenda de rotina a terapêutica supressiva com levotiroxina nos nódulos benignos¹. A *American Association of Clinical Endocrinologists* e a *Associazione Medici Endocrinologi* de Itália, na elaboração conjunta das suas linhas de orientação publicadas em 2006, também não recomendam a terapêutica de rotina com levotiroxina. No entanto, advogam que a terapêutica supressiva pode ser considerada em doentes provenientes de áreas geográficas com baixo aporte de iodo, em doentes jovens com nódulos de pequenas dimensões e natureza colóide na citologia e nos bócios nodulares sem evidência de autonomia funcional³.

Apesar de toda a controvérsia, a terapêutica com levotiroxina no bócio nodular não tóxico é ainda amplamente utilizada na actualidade. Foi com base nestes dados que nos propusemos elaborar um estudo que contribuisse para avaliar o efeito da terapêutica supressiva com levotiroxina no bócio nodular não tóxico, a curto/médio prazo, e pesquisar eventuais factores condicionantes da resposta à terapêutica na população portuguesa.

MÉTODOS

Este estudo consistiu numa análise retrospectiva de 200 doentes com bócio nodular não tóxico seguidos na Consulta de Endocrinologia do Hospital de Curry Cabral – Lisboa. Foi avaliada a evolução das dimensões nodulares – dimensões do nódulo dominante e média dos três maiores nódulos – determinadas ecograficamente, após períodos de 1, 2 e 3 anos de seguimento. Foram comparados os doentes submetidos a terapêutica supressiva com levotiroxina com os doentes apenas sob vigilância, relativamente à variação das dimensões nodulares. No grupo sob levotiroxina foram pesquisados eventuais factores condicionantes da variação das dimensões nodulares, nomeadamente: sexo, idade, positividade para an-

ticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, dimensões nodulares iniciais, tipo de nódulo (sólido ou sólido-quístico), grau de supressão da TSH e dose de levotiroxina utilizada.

A análise estatística foi efectuada através do programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 12.0), utilizando-se métodos de análise estatística descritivos, o teste *t* de *Student*, o teste do χ^2 e a correlação de Pearson. O limiar do significado estatístico (*p*) considerado foi de 0,05.

RESULTADOS

A população estudada era constituída por 181 mulheres (90,5%) e 19 homens (9,5%), sendo a média de idades de 52,4±12,5 anos. A dimensão média inicial do nódulo dominante era de 18,4±9,7 mm e a dimensão média dos 3 maiores nódulos era de 15,9±7,5 mm. Relativamente ao tipo de nódulo, 73 (36,5%) eram sólidos e 42 (21%) eram mistos (sólidos-quísticos), os restantes 85 (42,5%) não tinham referência à realização de citologia aspirativa no processo clínico e não foram considerados na comparação quanto ao tipo de nódulo. A positividade para os anticorpos anti-peroxidase estava presente em 60 doentes (30%) e para os anticorpos anti-tiroglobulina em 47 doentes (23,5%). Seis doentes não tinham referência à determinação de anticorpos anti-tiroideus no processo clínico pelo que não foram considerados na comparação quanto à positividade para estes anticorpos. A TSH sérica inicial era de 1,8±1,1 μ UI/ml.

Do total de doentes estudados, 101 (50,5%) tinham sido submetidos a terapêutica com levotiroxina, em doses que variaram entre 25 e 225 μ g/dia – Grupo LT4. Os restantes 99 doentes (49,5%) tinham mantido apenas vigilância clínica e ecográfica – Grupo Controlo. Na Tabela I estão especificadas as características clínicas, laboratoriais e dimensões nodulares iniciais dos dois grupos analisados. Não se verificaram diferenças de base significativas entre os dois grupos.

Obtivemos dados ecográficos relativos às dimensões nodulares após 1 ano de seguimento em 119 doentes, após 2 anos em 121 doentes e após 3 anos de seguimento em 69 doentes.

A Tabela II e as Figuras 1 e 2 ilustram a

TABELA I – Parâmetros clínicos, laboratoriais e características nodulares iniciais nos doentes do grupo submetido a terapêutica com levotiroxina (Grupo LT4) e nos doentes do grupo submetido apenas a vigilância (Grupo controlo)

	Grupo LT4 (n=101)	Grupo controlo (n=99)	p
Idade média (anos)	51,3±11,6	53,6±13,3	ns
Sexo M/F (%)	10,9/89,1	8,1/91,9	ns
Nd (mm)	19±10	17,8±9,4	ns
mN (mm)	16,5±8,1	15,3±6,9	ns
Tipo de nódulo	(n=64)	(n=51)	
. Sólido (%)	68,8	56,9	ns
. Sólido/Quístico (%)	31,2	43,1	
Ac anti-peroxidase +/- (%)	(n=99)	(n=95)	
	33,3/66,7	28,4/71,6	ns
Ac anti-tiroglobulina +/- (%)	(n=99)	(n=95)	
	25,3/74,7	23,2/76,8	ns
TSH sérica inicial (valor referência: 0,4-4,0 mIU/L)	1,88±1,17	1,71±1,04	ns

Nd= dimensões do nódulo dominante; mN=média dos 3 maiores nódulos;
LT4=levotiroxina; Ac=anticorpo; ns=não significativo

TABELA II – Variação da TSH sérica, dimensões do nódulo dominante e da média dos 3 maiores nódulos após 1, 2 e 3 anos de seguimento nos doentes submetidos a terapêutica com levotiroxina (grupo L-T4) e nos doentes não submetidos a L-T4 (grupo controlo)

	Valores base	Variação entre ano 0 e ano 1	Variação entre ano 0 e ano 2	Variação entre ano 0 e ano 3
Grupo L-T4				
TSH				
(valor referência: 0,4-4,0 mIU/ml)	1,88±1,17	-1,11±1,27	-0,95±1,11	-1,0±1,23
Nd (mm)	19,0±10	-0,41±4,23	-0,55±5,49	-1,08±5,55
mN (mm)	16,5±8,1	-0,71±3,83	-1,11±6,12	-0,76±5,8
Grupo controlo				
TSH				
(valor referência: 0,4-4,0 mIU/ml)	1,71±1,04	-0,24±0,76	-0,07±0,85	0,0003±1,73
Nd (mm)	17,8±9,4	1,02±4,06	1,19±3,02	-1,07±4,67
mN (mm)	15,3±6,9	1,07±4,52	0,26±4,05	-0,9±4,64

Nd= dimensões do nódulo dominante; mN=média dos 3 maiores nódulos;
LT4=levotiroxina

evolução da dimensão média do nódulo dominante e da média dos 3 maiores nódulos durante os três anos de seguimento, comparando o grupo submetido a terapêutica com levotiroxina com o grupo controlo. Esta análise foi realizada utilizando o teste *t* de Student.

Verificou-se uma tendência para a redução das dimensões nodulares nos dois primeiros anos de terapêutica com levotiroxina em comparação com o grupo controlo. No entanto, essa redução só atinge significado estatístico no primeiro ano para a média dos 3 maiores nódulos ($p=0,023$) e ao segundo ano para a dimensão média do nódulo dominante ($p=0,027$). Nos doentes seguidos durante 3 anos, no final deste período ambas as dimensões médias diminuíram nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido a levotiroxina e o grupo controlo.

Nas Tabelas III e IV está representada a análise da correlação entre os eventuais factores condicionantes considerados e a variação das dimensões nodulares. Relativamente às variáveis idade, dimensão média inicial dos 3 maiores nódulos, dimensão inicial do nódulo dominante, dose média de levotiroxina prescrita e variação (supressão) da TSH após 1, 2 e 3 anos de tratamento, foi utilizada a análise de correlação de Pearson.

Na amostra estudada não se verificou uma correlação entre a idade e a variação das dimensões nodulares.

Verificou-se uma correlação positiva, estatisticamente significativa, entre a dimensão média inicial dos 3 maiores nódulos e a sua variação (redução) após 1 e 2 anos de seguimento ($p=0,007$ e $p=0,025$, respectivamente), e entre a dimensão média inicial do nódulo dominante e a sua variação (redução) após 1 ano de seguimento ($p=0,015$). Ou seja, quanto maior as dimensões nodulares iniciais maior a sua redução nos 2 primeiros anos de terapêutica com levotiroxina.

FIGURA 1: Variação da dimensão do nódulo dominante após 1, 2 e 3 anos de seguimento, no grupo sob terapêutica com levotiroxina (Grupo LT4) e no grupo apenas sob vigilância (Grupo controlo)

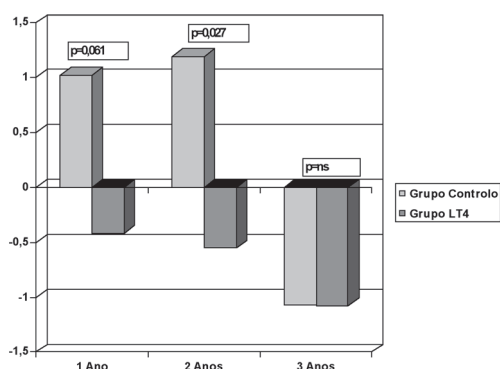


FIGURA 2: Variação da média dos 3 maiores nódulos após 1, 2 e 3 anos de seguimento, no grupo sob terapêutica com levotiroxina (Grupo LT4) e no grupo apenas sob vigilância (Grupo controlo)

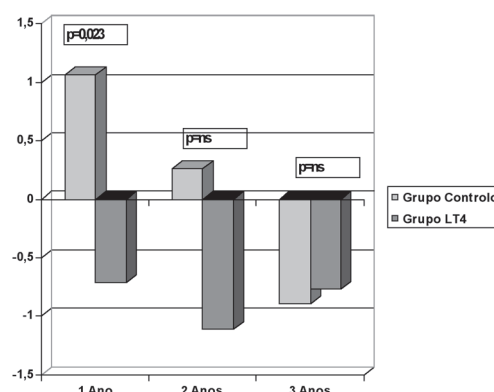


TABELA III – Correlações entre a variação das dimensões nodulares e a idade, dimensões nodulares iniciais, doses de levotiroxina e grau de supressão da TSH

	Idade (anos)	mN Inicial (mm)	Dimensão inicial Nd (mm)	Dose média LT4 no 1º ano (µg/dia)	Variação TSH entre ano 0 e ano 1 (mUI/ml)	Dose média LT4 nos 2 anos (µg/dia)	Variação TSH entre ano 0 e ano 2 (mUI/ml)	Dose média LT4 nos 3 anos (µg/dia)	Variação TSH entre ano 0 e ano 3 (mUI/ml)
Variação do Nd após 1 ano seguimento (mm)	p=0,621 r=-0,066		p=0,015 r=0,319	p=0,321 r=-0,133	p=0,027 r=0,29				
Variação da mN após 1 ano seguimento (mm)	p=0,421 r=0,108	p=0,007 r=0,353		p=0,594 r=0,072	p=0,398 r=0,113				
Variação do Nd após 2 anos seguimento (mm)	p=0,707 r=0,45		p=0,218 r=0,148			p=0,91 r=-0,014	p=0,404 r=0,101		
Variação da mN após 2 anos seguimento (mm)	p=0,121 r=0,186	p=0,025 r=0,266				p=0,487 r=-0,084	p=0,472 r=0,087		
Variação do Nd após 3 anos seguimento (mm)	p=0,873 r=-0,022		p=0,064 r=0,254					p=0,462 r=-0,102	p=0,01 r=0,349
Variação da mN após 3 anos seguimento (mm)	p=0,29 r=0,147	p=0,072 r=0,247						p=0,96 r=-0,007	p=0,078 r=0,242

Nd= dimensões do nódulo dominante; mN=média dos 3 maiores nódulos; LT4=levotiroxina

TABELA IV – Comparação da variação nas dimensões nodulares segundo o sexo, tipo de nódulo e positividade ou não para anticorpos anti-tiroideus

	Sexo			Tipo de nódulo			Anticorpo anti-peroxidase			Anticorpo anti-tiroglobulina		
	Mulheres	Homens	p	Sólido	Sólido/ /Quístico	p	Positivo	Negativo	p	Positivo	Negativo	p
Variação do Nd após 1 ano seguimento (mm)	-0,7	1,9	ns	0,4	-0,3	ns	-0,6	-0,3	ns	-0,6	-0,3	ns
Variação da mN após 1 anos seguimento (mm)	-1,0	1,4	ns	0,05	-2,8	ns	-0,6	-0,8	ns	0,0	-1,0	ns
Variação do Nd após 2 anos seguimento (mm)	-0,3	-2,1	ns	-0,2	0,5	ns	0,9	-1,2	ns	-0,1	-0,7	ns
Variação da mN após 2 anos seguimento (mm)	-0,9	-2,4	ns	-0,2	-1,9	ns	0,03	-1,6	ns	2,6	-2,2	ns
Variação do Nd após 3 anos seguimento (mm)	-1,0	-2,3	ns	-0,3	0,5	ns	-0,1	-1,6	ns	-1,7	-0,8	ns
Variação da mN após 3 anos seguimento (mm)	-0,7	-1,6	ns	0,05	-2,3	ns	1,2	-1,8	ns	-0,9	-0,7	ns

Nd= dimensões do nódulo dominante; mN=média dos 3 maiores nódulos; LT4=levotiroxina; ns=não significativo

Na amostra estudada não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a dose média diária de levotiroxina prescrita e a variação das dimensões nodulares.

Verificou-se, no entanto, uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a variação (redução) da dimensão do nódulo dominante e a variação (supressão) da TSH após 1 ano ($p=0,027$) e 3 anos ($p=0,01$) de terapêutica. Ou seja, quanto maior a supressão da TSH com a terapêutica com levotiroxina maior a redução das dimensões nodulares após 1 e 3 anos de seguimento.

Relativamente à análise das variáveis sexo, tipo de nódulo e positividade para anticorpos anti-tiroideus foi utilizado o teste *t* de Student para duas amostras independentes. Na amostra estudada não observamos qualquer correlação entre o sexo, tipo de nódulo e positividade para anticorpos anti-peroxidase e anti-tiroglobulina e a variação das dimensões nodulares após 1, 2 e 3 anos de seguimento.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo, que analisou 200 doentes, 101 sob terapêutica com levotiroxina e 99 sem terapêutica, evidenciou um efeito benéfico da levotiroxina na redução das dimensões nodulares no bócio nodular não tóxico, particularmente nos 2 primeiros anos de tratamento.

Estes resultados estão de acordo com outros estudos previamente elaborados^{4,5}. No entanto, no nosso estudo, a análise comparativa só evidenciou significado estatístico para a variação da dimensão do nódulo dominante após 2 anos de terapêutica e para a variação da média dos três maiores nódulos após 1 ano de seguimento (Figuras 1 e 2). As restantes análises não atingiram significado estatístico, tendo-se verificado, inclusivamente, no terceiro ano de seguimento, uma semelhante redução das dimensões nodulares em ambos os grupos. Tal facto pode dever-se a vários factores, nomeadamente tratar-se de um estudo retrospectivo e não randomizado controlado com placebo, ao facto das ecografias tiroideias não terem sido realizadas sempre pelo mesmo operador, à ausência de uma efectiva supressão da TSH em todos os doentes submetidos a terapêutica com levotiroxina e à inclusão de nódulos mistos

(sólidos/quísticos) em que a terapêutica com levotiroxina é pouco eficaz⁶.

Os resultados obtidos ao terceiro ano de seguimento alertam para a questão acerca de qual deve ser a duração do tratamento. Os potenciais efeitos adversos da levotiroxina ao longo do tempo também devem ser ponderados nessa decisão. A maioria dos estudos já realizados incluídos na nossa revisão teve uma duração inferior, entre 12 e 24 meses, apenas o estudo de Papini et al⁷ teve um seguimento mais prolongado (5 anos). Neste estudo verificou-se que a supressão da TSH a longo prazo induziu a redução do volume nodular apenas num subgrupo de doentes, mas que efectivamente preveniu o aumento das dimensões nodulares e do volume da tiróide e o aparecimento de novos nódulos. No trabalho de Papini et al não foram avaliados os possíveis efeitos deletérios da levotiroxina, nomeadamente na densidade mineral óssea. Consideramos importante a realização de estudos que avaliem a eficácia terapêutica a longo prazo da levotiroxina e dos seus possíveis efeitos adversos.

Relativamente aos possíveis factores condicionantes da eficácia terapêutica, apenas encontramos uma correlação positiva com a supressão da TSH e com o volume nodular inicial. A correlação da maior redução das dimensões nodulares com a supressão da TSH, para níveis no limite inferior do normal ou ligeiramente abaixo deste limite, criando um hipertiroidismo subclínico, foi também estabelecida noutros estudos^{5,7}. Contudo, tal supressão aumenta o risco de desenvolvimento de efeitos secundários, quer a nível cardíaco, quer a nível ósseo, pelo que deve ser ponderada individualmente. A correlação com o maior volume nodular inicial é contraditória com outros estudos⁶, que preconizam que a levotiroxina é mais eficaz nos nódulos de pequenas dimensões. A ausência de correlação com outras variáveis (nomeadamente sexo e idade) é consistente com estudos prévios⁷. Na nossa análise não se verificou diferença significativa entre nódulos sólidos e mistos.

Em conclusão, apesar da controvérsia ainda existente relativamente à terapêutica supressiva com levotiroxina na patologia nodular benigna da tiróide, consideramos ser uma abordagem válida nos doentes sem contra-indicações relativas (patologia cardiovascular, osteoporose, mulheres pós-menopáusicas), pelo seu efeito

benéfico na redução ou pelo menos na não progressão do aumento do volume nodular. Dado o carácter lento, mas progressivo, do crescimento na patologia nodular da tiróide, a terapêutica com levotiroxina é particularmente válida em idades mais jovens. A noção mais importante é contudo ter sempre presente que se se verificar um aumento significativo das dimensões nodulares ou se surgirem nódulos com outras características suspeitas (fixação às estruturas adjacentes, consistência pétreia, contornos irregulares, microcalcificações, adenomegalias homolaterais), a citologia aspirativa deverá ser repetida para que a abordagem cirúrgica, se necessária, possa ser programada de forma atempada.

BIBLIOGRAFIA

- Cooper DS, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16(2): 1-33.
- Vilar H, Carrilho F, Borges F, Limbert E, Rodrigues F, Oliveira MJ, Jâcome de Castro J. Diagnóstico e tratamento do nódulo solitário da tiróide – Estudo de avaliação em Portugal. *Acta Med Port* 2005; 18: 403-408.
- Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12(1): 63-102.
- Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular non-palpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4928-4934.
- Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 3881-3885.
- Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7(5): 691-697.
- Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5 years prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 780-783.
- La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytopathological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4385-4387.
- Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules - a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317(2): 70-75.
- Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386-394.
- Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4154-4159.
- Uzzan, B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret JY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.
- Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 818-823.
- Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, Salvatore M, Sacca L. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224-4228.

Patologia tiroideia na gravidez e pós-parto

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva², Sandra Paiva³, Manuela Carvalheiro⁴

¹ Interna Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; ² Assistente Graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; ³ Assistente de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; ⁴ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Dra. Jacinta Santos › Serviço de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra › Praceta Mota Pinto, 3000-175 Coimbra
E-mail: ja.santos@iol.pt › Telefone: 239 400 632

RESUMO

Durante a gravidez aumentam as necessidades de iodo, podendo eventualmente surgir bócio, mas os níveis hormonais (T3L, T4L e TSH) mantêm-se nos limites da normalidade. O eixo hipotálamo-hipófise-tiróide fetal é autónomo a partir das 20 semanas de gestação. As alterações da função tiroideia materna têm repercussões importantes no desenvolvimento da gravidez e do feto. As situações de hipotiroidismo, mesmo que subclínico, devem ser tratadas com levotiroxina, pelos potenciais danos no desenvolvimento neurológico fetal, aumento da incidência de aborto espontâneo e parto prematuro. O objectivo terapêutico é alcançar níveis de TSH abaixo de 2,5 mUI/L. Só o hipertiroidismo clínico necessita de tratamento, preferencialmente com propiltiouracilo, devendo a T4L ser mantida no limite superior da normalidade. Durante a gravidez e amamentação, a utilização de I¹³¹, quer para diagnóstico, quer para terapêutica está contra-indicada. Em caso de ineficácia farmacológica, a alternativa é a cirurgia, a realizar no segundo trimestre. Na patologia nodular tiroideia sem disfunção associada, pode verificar-se aumento do número e dimensões dos nódulos. O seu estudo deve basear-se sobretudo na citologia aspirativa com agulha fina, sendo geralmente possível adiar a cirurgia dos carcinomas de origem folicular para o pós-parto imediato.

A tiroidite pós-parto surge sobretudo em mulheres com história de autoimunidade. Evolui geralmente em duas fases sequenciais, de hiper e hipotiroidismo, podendo ser necessária terapêutica específica. Na maior parte dos casos é transitória, com normalização cerca de um ano após o parto. O rastreio das alterações tiroideias na gravidez só está estabelecido nas situações de risco: antecedentes de patologia tiroideia, auto-imunidade ou parto prematuro.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Tiróide; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Auto-imunidade; Nódulo; Carcinoma; Iodo; Tiroidite; Levotiroxina; Antitiroideus de síntese.

SUMMARY

During pregnancy, iodine necessity increase, eventually developing goitre, but thyroid hormone levels (free T3, free T4 and TSH) keep between limits of normality. Fetal hypothalamus-hypophysis-thyroid axle is autonomous since twenty weeks of pregnancy. Alterations in maternal thyroid function have important repercussion in the development of pregnancy and in the fetus. Situations of hypothyroidism, even if subclinical, should be treated with levothyroxine, because of the potential injury in fetal neurologic development and the increased incidence of spontaneous abortion and premature delivery. The purpose is to achieve TSH levels under 2,5 mUI/L. Only clinical hyperthyroidism requires treatment, preferably with propylthiouracil, and free T4 must be kept in the superior limit of normality. During pregnancy and lactation, radioactive iodine, for diagnosis or treatment is contraindicated.

ted. In case of inefficacy of medical treatment, the alternative is surgery, in the second trimester. In nodular thyroid pathology, without dysfunction, may occur increase in number and dimension of the nodules. Their study should be based on fine-needle aspiration cytology, and generally it is possible to postpone surgery of follicular origin carcinomas until after delivery.

Postpartum thyroiditis arises essentially in women with history of autoimmunity. It develops in two sequential phases, hyper and hypothyroidism, which may require specific treatment. In the majority of cases, is transitory, with normalization one year after delivery. Screening of thyroid dysfunction during pregnancy is indicated in situations of increased risk: history of thyroid pathology, autoimmunity or premature delivery.

KEY-WORDS

Pregnancy; Thyroid; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Auto-immunity; Nodule; Carcinoma; Iodine; Thyroiditis; Levothyroxine; Synthesis antithyroid drugs.

INTRODUÇÃO

A patologia tiroideia tem uma incidência quatro a cinco vezes superior no sexo feminino, particularmente na idade fértil¹.

A gravidez acompanha-se de alterações profundas na fisiologia tiroideia, resultantes de um conjunto complexo de factores específicos desta fase da vida da mulher². O eixo hipotálamo-hipófise-tiróide sofre adaptações, o feto desenvolve o seu próprio eixo a partir das vinte semanas, e a placenta desempenha um papel fundamental no transporte e metabolismo do iodo e das hormonas tiroideias maternas. É fundamental reconhecer estas alterações fisiológicas, no sentido de evitar exames complementares e tratamentos desnecessários, que poderão ser prejudiciais à mãe e ao feto³.

No primeiro trimestre, observa-se frequentemente um aumento do volume da glândula tiróide, sem significado patológico, podendo ser audível um sopro.

Na gravidez e na amamentação, ocorre um acréscimo de cerca de 50% na produção de hormonas tiroideias, motivando necessidades acrescidas de iodo (o aporte diário deve situar-se entre os 250 µg e os 500 µg). O acréscimo das necessidades, associado ao aumento da eliminação renal de iodo, condiciona um défice relativo deste ião. O melhor método para avaliar a adequação do aporte iodado é o doseamento da sua excreção urinária, que deverá situar-se entre 150 e 200 µg por dia¹.

No caso de mulheres com reserva adequada de iodo, o seu défice relativo não tem reper-

cussões. No entanto, se a reserva tiroideia for insuficiente e o aporte inadequado, verifica-se hipotiroxinémia, elevação da TSH (“thyroid stimulating hormone”) e desenvolvimento de bócio na mãe e no feto. A persistência do défice associa-se a perturbações do desenvolvimento cerebral do feto e consequentemente a défices cognitivos na criança. Recomenda-se pois, a prevenção e o tratamento eficaz deste processo, através da administração precoce de iodo. Embora existam vários métodos disponíveis para a sua correcção, o mais utilizado é a adição de iodeto de potássio ao sal para consumo humano.

Durante a gestação, os níveis de tri-iodotironina (T3) e tiroxina total (T4) elevam-se como consequência do aumento da proteína de transporte, a “tiroxine-binding globulin” (TBG), induzido pelos estrogéneos. No entanto, as fracções livres – T3 L e T4 L – são normais.

No que se refere à hormona estimulante da tiróide (TSH), inicialmente há redução dos seus níveis para valores inferiores aos pré-concepcionais, ainda que dentro dos limites da normalidade. Esta variação resulta das elevadas concentrações de gonadotrofina coriónica humana, uma molécula com características semelhantes às da subunidade alfa da TSH, e que contribui para a estimulação da tiróide no início da gravidez⁴. Durante o segundo e terceiro trimestres os valores médios de TSH vão-se elevando progressivamente⁵. Mantém-se assim o eutiroidismo, com flutuações mínimas nos valores séricos de TSH. No entanto, nas mulheres com reserva tiroideia limitada, devido a

auto-imunidade ou défice de iodo, podem surgir alterações hormonais significativas³⁻⁵.

No feto, até ao meio da gestação, a presença das hormonas tiroideias apenas se deve à transferência materna através da barreira placentar. Só a partir das dez a doze semanas de gestação a tiróide fetal começa a concentrar iodo, e só a partir das vinte semanas se estabelece o controlo pelo eixo hipofisário. Os níveis séricos de TSH, TBG, T3 e T4 livres aumentam ao longo da gestação, alcançando um valor máximo às 36 semanas. A barreira placentar é permeável às hormonas tiroideias maternas, à TRH ("Thyrotropin – releasing hormone"), aos auto-anticorpos e aos fármacos antitiroideus, mas não à TSH^{1,3}.

Diversos estudos realizados a partir de 1990 confirmaram haver uma relação entre a existência de auto-anticorpos tiroideus positivos e risco de abortamento, ao constatarem que mulheres com história de parto prematuro e abortamento espontâneo tinham frequentemente auto-anticorpos tiroideus positivos, mesmo estando em eutiroidismo^{1,6}.

HIPOTIROIDISMO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

Durante a gravidez, a prevalência do hipotiroidismo clinicamente evidente é 0,3 a 0,5% e a do hipotiroidismo subclínico 2 a 3%. Na sua maior parte são devidos a disfunções tiroideias (hipotiroidismo primário), sendo raros os casos em que a etiologia é hipotálamo-hipofisária (hipotiroidismo secundário).

A presença de auto-anticorpos tiroideus em mais de 5% das mulheres em idade fértil torna a tiroidite auto-imune crónica a sua causa principal. No entanto, são também de considerar as consequências de terapêuticas prévias com iodo radioactivo, de tiroidectomias e do défice de ingestão de iodo (que continua a ser uma importante causa de hipotiroidismo a nível mundial)¹.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A grávida pode manifestar sinais e sintomas típicos de hipotiroidismo (por exemplo: astenia, aumento excessivo de peso, pele seca, sensibilidade ao frio,...) ou pode estar perfeita-

mente assintomática, situação em que apenas os doseamentos hormonais confirmam o diagnóstico.

No hipotiroidismo primário verifica-se elevação da TSH, sendo fundamental o doseamento da T4 livre para proceder ao diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo clinicamente evidente. No primeiro caso, a T4 livre está dentro dos parâmetros normais, enquanto que no segundo se encontra abaixo do normal para a idade gestacional. Os títulos de auto-anticorpos tiroideus (antiperoxidase) confirmam ou não a etiologia auto-imune. No hipotiroidismo secundário, a T4 livre apresenta valores inferiores ao normal, enquanto que a TSH tem valores reduzidos ou dentro da normalidade¹.

TERAPÊUTICA DO HIPOTIROIDISMO

1) Diagnosticado antes da gravidez

Durante a gravidez as necessidades de hormonas tiroideias aumentam em cerca de 30 a 50% em relação às doses substitutivas da pré-concepção. Este aumento das necessidades é explicado pelos seguintes factos: elevação rápida dos níveis de TBG, aumento do volume de distribuição das hormonas tiroideias, aumento do transporte placentar e do metabolismo da T4 materna^{1,7}.

A necessidade de ajuste da dose surge a partir das quatro a seis semanas de gestação, sendo fundamental a administração de levotiroxina que assegure o eutiroidismo materno. O aumento da dose depende sobretudo da etiologia do hipotiroidismo. Habitualmente, as mulheres sem tecido tiroideu funcionante (devido a agenesia congénita, terapêutica ablativa com iodo ou tiroidectomia total) necessitam de um maior incremento na dose de levotiroxina comparativamente às mulheres com tiroidite de Hashimoto, que mantêm alguma secreção endógena¹.

Durante a amamentação, a terapêutica com levotiroxina é segura, uma vez que a quantidade segregada para o leite materno é muito reduzida, insuficiente para desencadear hipertiroidismo ou inibição da secreção de TSH pelo lactente.

2) Diagnosticado durante a gravidez

Quando o hipotiroidismo é diagnosticado na gravidez, a terapêutica deve ser iniciada de

imediatamente com levotiroxina numa dose diária de 100 a 150 µg. No entanto, nos casos de hipotireoidismo severo, deve-se iniciar o tratamento com o dobro da dose diária estimada, no sentido de normalizar rapidamente os seus níveis circulantes^{1,7}.

Os doseamentos de T4 livre e TSH devem ser repetidos cerca de um mês após o início da terapêutica. O objectivo global é mantê-los dentro dos valores normais ao longo de toda a gestação, procurando que a TSH se situe abaixo de 2,5 mUI/L. A partir do momento em que o objectivo é atingido, os doseamentos passam a ser feitos cada seis a oito semanas; até lá mantêm-se as avaliações mensais com ajuste da dose de levotiroxina^{1,2}.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Dado que o hipotireoidismo subclínico se associa também a prognóstico adverso para a mãe e para o feto, e uma vez que os potenciais benefícios da administração de levotiroxina ultrapassam os riscos, a terapêutica hormonal é recomendada^{1,8}.

REPERCUSSÕES DO HIPOTIROIDISMO

1) Aspectos maternos

Verifica-se uma associação entre hipotireoidismo e diminuição da fertilidade. Nos casos que engravidam, há um risco aumentado de complicações obstétricas precoces e tardias, nomeadamente maior prevalência de abortamento espontâneo, anemia, hipertensão arterial, placenta prévia e hemorragias pós-parto. Estas complicações são mais frequentes quando o hipotireoidismo é clinicamente evidente^{1,3,8}.

Quando o hipotireoidismo surge durante a gravidez, as consequências são variáveis, dependendo da altura do seu início, da severidade do défice hormonal, da existência ou não de agravamento progressivo, e da adequação do tratamento^{1,4}.

2) Aspectos fetais

No que diz respeito ao feto, o hipotireoidismo materno não tratado associa-se a um prognóstico neonatal adverso, incluindo maior risco de prematuridade, baixo peso e dificuldade respiratória após o nascimento. Dado que as hormonas tiroideias têm uma acção primordial no desenvolvimento cerebral, compreende-se o risco acrescido de perturbações neuropsicológi-

cas, diminuição do quociente de inteligência e capacidade de aprendizagem escolar dos filhos de mães com hipotireoidismo^{1,4}. Alguns estudos apontaram também para uma maior prevalência de mortes fetais e perinatais, o que não foi confirmado por outros¹.

HIPERTIROIDISMO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

O hipertireoidismo na gravidez é relativamente raro, apresentando níveis de prevalência entre 0,1 a 0,4%^{1,5}. A doença de Graves é a causa mais frequente, responsável por 85% dos casos. O adenoma tóxico, o bócio multinodular e as tiroidites são causas mais raras de hipertireoidismo primário, e as causas hipofisárias (hipertireoidismo secundário) são excepcionais.

Assim como nas outras patologias autoimunes, o nível de actividade da doença de Graves pode flutuar ao longo da gestação, habitualmente com exacerbação no primeiro trimestre e melhoria gradual na segunda metade da gravidez^{1,5}. Em algumas doentes, também se observa exacerbação pouco tempo após o parto. Por vezes, nas situações de *stress* motivadas pelo parto, cesariana ou processos infecciosos intercorrentes, pode haver agravamento do hipertireoidismo, ou mesmo ser desencadeada uma tempestade tiroideia¹.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a um cuidadoso exame físico, uma vez que, sendo os sinais e sintomas de hipertireoidismo (por exemplo: taquicardia, pele quente e húmida, tremor, sopro sistólico,...) inespecíficos, podem ser interpretados como correspondendo a alterações fisiológicas da gravidez^{1,5}.

Quando se suspeita de hipertireoidismo, deve-se proceder ao doseamento de TSH, T4 livre, T3 livre e anticorpos anti-receptores da TSH (TRAbs). A interpretação dos resultados deve ser feita tendo em conta a diminuição fisiológica da TSH, secundária à elevação da gonadotrofina coriónica humana (hCG). Assim, uma discreta diminuição dos níveis de TSH, mantendo-se normal para a idade gestacional, não deve ser interpretada como situação de hipertireoidismo^{1,5}.

O hipertiroidismo pode ser clinicamente evidente ou subclínico. Neste caso, os valores de TSH são inferiores ao normal, mas a T4 livre mantém-se dentro dos parâmetros normais.

TERAPÊUTICA DO HIPERTIROIDISMO

No hipertiroidismo clinicamente evidente, quer seja prévio à gravidez ou diagnosticado no decurso da mesma, o objectivo da terapêutica farmacológica é manter os níveis de T4 livre materna no limite superior da normalidade, procurando que a função tiroideia fetal seja minimamente afectada^{1,5}.

1) Antitiroideos de síntese (ATS)

Os ATS constituem a terapêutica de eleição no hipertiroidismo durante a gravidez. O propiltiuracilo, o metimazole e o carbimazole podem ser utilizados, sendo semelhantes em eficácia e rapidez de acção^{5,9}.

O propiltiuracilo foi inicialmente recomendado para uso preferencial durante a gravidez, devido à maior capacidade de ligação à albumina, o que se pensou poder resultar numa menor passagem transplacentar¹. No entanto, estudos recentes revelaram que esta passagem é semelhante nos dois primeiros fármacos, assim como são semelhantes os efeitos na função tiroideia do feto^{1,5,9}.

Está claramente estabelecido que os ATS expõem o feto ao risco de hipotiroidismo, particularmente quando administrados em altas doses. Na realidade, 25% dos hipotiroidismos neonatais transitórios têm como causa a ingestão de propiltiuracilo pela mãe⁹. Os dados actuais indicam o estado tiroideu materno como principal factor indicativo do ajuste da dose de ATS, para evitar o hipotiroidismo fetal⁹. Se a concentração de T4 livre materna estiver ligeiramente elevada ou no terço superior da normalidade, os níveis de T4 livre do feto serão normais em mais de 90% dos casos^{1,5}. Não se verifica correlação entre a dose de ATS administrada e a função tiroideia do feto, o que poderá reflectir a influência de factores maternos.

No que diz respeito aos possíveis efeitos teratogénicos, estão descritos casos associados ao uso de metimazole: aplasia cutânea (ausência congénita de pele, frequentemente afectando o couro cabeludo), atresia das choanas e atresia esofágica. Estas malformações podem fazer parte de uma embriopatia que inclui tam-

bém atraso de desenvolvimento, surdez e face dismórfica^{1,5}. Nalguns países o metimazole e o carbimazole são os únicos ATS disponíveis, apesar das complicações citadas; no entanto, sempre que disponível, o propiltiuracilo deverá ser o fármaco de eleição, principalmente no primeiro trimestre.

A amamentação por mulheres medicadas com ATS foi desaconselhada no passado, com base no pressuposto que estes fármacos estariam presentes no leite materno em concentrações perniciosas para a tiróide do recém-nascido. No entanto, estudos recentes provaram o contrário, daí que estas mulheres possam amamentar, desde que a dose diária de propiltiuracilo seja inferior a 300 mg ou a de metimazole inferior a 20 mg. Como precaução, o fármaco deve ser ingerido após o período da mamada. Não estão descritas quaisquer alterações atribuíveis à ingestão de ATS nestes lactentes¹.

2) Beta bloqueantes

O propranolol pode ser utilizado para tratamento sintomático na fase aguda do hipertiroidismo e para preparação pré-operatória, não se tendo verificado efeitos teratogénicos significativos, quer em estudos realizados em animais quer em humanos. Reduz a perfusão placentar, existindo relatos, ainda que controversos, associando este fármaco a atraso de crescimento intra-uterino, pelo que se recomenda a monitorização do crescimento fetal no caso de terapêutica prolongada. O seu uso na fase final da gravidez tem sido associado a hipoglicémias neonatais ligeiras e transitórias, apneias e bradicardias, que habitualmente são de resolução espontânea. Assim, a administração de propranolol deverá ser feita após ponderação dos eventuais riscos e benefícios.

Não parece haver contra-indicações ao seu uso durante a amamentação^{1,5}.

3) Compostos iodados

O uso de compostos iodados (por exemplo: soluto de lugol) durante a gravidez pode condicionar o aparecimento de bócio e hipotiroidismo nos recém-nascidos. Estes compostos não devem ser utilizados como terapêutica de primeira linha do hipertiroidismo, estando reservados para utilização por curtos períodos em casos de preparação para tiroidectomia de urgência ou no controlo da tempestade tiroideia^{1,5}.

4) Iodo radioactivo

O iodo radioactivo está contra-indicado na gravidez e amamentação, tanto para a realização de exames complementares de diagnóstico, como para terapêutica.

Nas mulheres em idade fértil deve ser sempre excluída a existência de gravidez antes da sua administração, evitando-se assim a exposição do feto à radiação a partir do iodo¹³¹ circulante na corrente sanguínea materna^{1,5}.

Dado que a captação de iodo pela tiróide do feto se inicia só às doze semanas, a exposição ao iodo antes dessa altura não se associa a disfunção tiroideia fetal, mas aumenta os riscos de abortamento e de malformações, atrasos de crescimento e desenvolvimento. A partir das doze semanas, para além de destruição da tiróide e hipotiroidismo, há ainda a possibilidade de lesões neurológicas fetais^{1,5}.

5) Cirurgia

A terapêutica cirúrgica (habitualmente tireoidectomia subtotal) durante a gravidez deverá ser equacionada em casos de efeitos adversos graves com os ATS, necessidades de doses elevadas destes fármacos (mais de 450 mg de propiltiuracilo ou 30 mg de metimazole diariamente), incapacidade de controlo do hipertiroidismo ou falta de aderência à terapêutica. Globalmente, a cirurgia acarreta mais riscos do que a terapêutica médica. Porém, deverá ser considerada sempre que os benefícios ultrapassem os riscos, com a decisão a ser tomada por uma equipa multidisciplinar^{1,5}.

As intervenções cirúrgicas são mais seguras se levadas a cabo no segundo trimestre, quando a organogénese está completa. Nesse período, os riscos de teratogenicidade pelos anestésicos são mínimos, e o útero é relativamente resistente aos eventos que poderão estimular contracções. Além disso, após as doze semanas, a probabilidade de aborto espontâneo é baixa.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

No caso de hipertiroidismo materno subclínico, o tratamento não demonstrou melhorar o prognóstico da gravidez, podendo expor desnecessariamente o feto aos riscos dos fármacos administrados, daí que não se recomende na prática clínica^{1,5}.

REPERCUSSÕES DO HIPERTIROIDISMO

O hipertiroidismo subclínico não afecta negativamente o prognóstico da gravidez, contrariamente ao hipertiroidismo clinicamente evidente que pode acarretar consequências graves para a mãe e para o feto.

1) Aspectos maternos

O hipertiroidismo durante a gravidez associa-se a aumento do risco de complicações maternas, nomeadamente pré-eclampsia e parto prematuro. O risco destas complicações está dependente da duração e intensidade do hipertiroidismo, o que se relaciona com a própria patologia e com a eficácia da terapêutica instituída^{1,4,5}.

2) Aspectos fetais e neonatais

O hipertiroidismo materno não controlado acarreta um maior risco de atraso de crescimento intra-uterino, insuficiência cardíaca congestiva fetal, baixo peso ao nascer e morte *in utero*. Pode também induzir situações de disfunção tiroideia (hiper e hipotiroidismo)^{1,4,5}.

HIPERTIROIDISMO FETAL

As grávidas com doença de Graves possuem auto-anticorpos circulantes dirigidos aos receptores da TSH (TRAbs), que ao alcançarem a tiróide fetal podem ter um efeito estimulador ou inibidor^{1,10}. No caso da doença se encontrar activa e em tratamento com ATS, a função tiroideia fetal resultará do balanço entre o efeito destes fármacos e dos TRAbs maternos, dado que ambos atravessam a barreira placentar^{1,5}.

Com o objectivo de avaliar o risco de hipertiroidismo do feto, deve ser realizado um doseamento de TRAbs maternos entre as 26 e 28 semanas de gestação, quer a doença esteja activa ou em remissão; se estiverem elevados, deverá ser feita pesquisa dos sinais sugestivos de hipertiroidismo (atraso de crescimento intra-uterino, arritmias, taquicardia, insuficiência cardíaca, hidrósia e idade óssea avançada) e às 32 semanas realizada ecografia tiroideia fetal (para o rastreio de alterações morfológicas)^{1,5,10}.

Embora o hipertiroidismo fetal com necessidade de tratamento seja raro, esta possibilidade deverá ser sempre considerada perante uma mulher com história de doença de Graves. Na terapêutica do hipertiroidismo fetal está descrita

a administração de ATS à mãe, sendo a adaptação das doses feita através dos doseamentos hormonais realizados no sangue colhido do cordão umbilical *in utero*, procedimento que acarreta riscos significativos^{1,10}.

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

O hipertiroidismo neonatal habitualmente surge como consequência da passagem transplacentar de TRAbs maternos estimuladores, no contexto da doença de Graves. No entanto, menos de 5% dos recém-nascidos o desenvolvem, devido ao balanço entre o efeito dos auto-anticorpos e dos ATS utilizados no tratamento.

Causas ainda mais raras, são a doença de Graves de novo do recém-nascido e a existência de mutações activadoras dos receptores da TSH.

Há a referir que os filhos de mulheres previamente submetidas a terapêutica cirúrgica ou com iodo¹³¹ antes da gravidez, e que não necessitaram de antitiroideus têm maior risco de Graves neonatal, devido à ausência do efeito supressivo das tionamidas e à potencial persistência de TRAbs estimuladores. Nestes casos deve ser feita a determinação da TSH e T4 livre no sangue do cordão umbilical, logo após o parto^{1,5,10}.

Quando surge, o hipertiroidismo neonatal deverá ser considerado uma emergência e adequadamente tratado com antitiroideus de síntese.

HIPOTIROIDISMO FETAL E NEONATAL

No contexto de hipertiroidismo materno, o hipotiroidismo fetal pode constituir um desafio diagnóstico, tendo sido sugerido o atraso da idade óssea como principal sinal ecográfico de alarme⁵.

As duas principais causas são o tratamento excessivo do hipertiroidismo materno com ATS e a transferência transplacentar de TRAbs maternos inibitórios. Em ambos os casos, a disfunção pode ser transitória ou definitiva. No hipotiroidismo associado ao uso de antitiroideus poderá ser suficiente a redução ou suspensão destes fármacos, se a doente estiver em eutiroidia, ou a administração intra-amniótica de levotiroxina, caso não esteja. Em qualquer das situações, dependendo da idade gestacional e da gravidade dos sintomas fetais, a indução do parto pode ser considerada¹.

No caso de hipotiroidismo neonatal, a terapêutica consiste na substituição hormonal com levotiroxina.

EUTIROIDISMO – NÓDULOS E CARCINOMA DA TIRÓIDE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

A prevalência de nódulos da tiróide é significativamente maior em múltiparas, principalmente naquelas que estiveram grávidas três ou mais vezes, considerando os mesmos grupos etários^{1,9,11}. Nas regiões geográficas com défice de iodo, verifica-se tendência para o crescimento de nódulos pré-existentes durante a gravidez, sendo detectados novos nódulos em cerca de 15% das mulheres^{1,11}.

As razões que justificam este aumento do número e dimensões dos nódulos não estão claramente definidas, sendo uma das causas apontadas o agravamento do défice relativo de iodo, dada a elevação da sua excreção renal durante a gravidez. A consequente elevação da TSH constitui o principal estímulo para a proliferação celular e formação de bócio. Quaisquer situações que conduzam à estimulação crónica do receptor da TSH aumentam a tendência para a formação de nódulos¹¹.

Estudos populacionais permitiram concluir que cerca de 10% dos carcinomas da tiróide diagnosticados em idade fértil são detectados na gravidez ou no primeiro ano após o parto^{1,12,13}. Esta neoplasia maligna é a segunda mais frequente na gravidez (incidência de um caso em cada mil grávidas), com uma prevalência global de 14 em cada 100.000 mulheres¹². Um estudo realizado nos EUA constatou que o diagnóstico é feito em 30% dos casos no primeiro trimestre, em 43% no segundo e em 28% no terceiro¹²⁻¹⁴.

DIAGNÓSTICO

O estudo complementar dos nódulos da tiróide detectados na gravidez é semelhante ao da restante população. Este estudo inclui os doseamentos das hormonas tiroideias e da TSH, e eventualmente dos auto-anticorpos tiroideus e da calcitonina (situações de suspeita de carcinoma medular da tiróide). O cintigrama da tiróide com iodo radioactivo está absolutamente contra-in-

dicado. A ecografia tiroideia é segura e bastante útil na caracterização de nódulos, identificação de nódulos não palpáveis, monitorização do seu crescimento, detecção de adenopatias e na execução de citologias aspirativas com agulha fina. A citologia deve ser realizada sempre que se detecte um nódulo com dimensões superiores a dez milímetros, ou um nódulo de dimensões inferiores mas clinicamente suspeito^{1,12-14}. A gestação em curso levanta questões no que diz respeito à programação da terapêutica dos nódulos, quando esta se justifica.

TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DA TIRÓIDE DIAGNOSTICADO NA GRAVIDEZ

A estratégia terapêutica subsequente depende dos exames complementares de diagnóstico, particularmente do resultado citológico do nódulo. Na maior parte dos casos, os nódulos são benignos, necessitando apenas de vigilância regular.

Se o resultado citológico for nódulo suspeito ou carcinoma, os factores a ter em consideração para a decisão terapêutica são a idade gestacional, o estadio do tumor e as próprias opções da grávida. O tipo histológico, as dimensões e o estadio tumoral são semelhantes aos da população geral^{1,12}.

O carcinoma bem diferenciado da tiróide, de origem folicular, habitualmente tem bom prognóstico, não existindo quaisquer evidências de que a gravidez o agrave. Não há assim justificação para que esta seja interrompida^{1,13}. Como já foi referido, a cirurgia da tiróide é segura, embora esteja associada a aumento do risco de morte fetal no caso de cirurgias mais invasivas, nomeadamente quando é necessário proceder a dissecação cervical extensa^{1,13}. No caso de estudo sugestivo de carcinoma papilar, a cirurgia pode ser planeada para pouco tempo após o parto. Tratando-se de neoplasia folicular, sabe-se que há probabilidade de malignidade entre 10 a 15%, sendo que a maioria dos carcinomas foliculares são minimamente invasivos e bem capsulados. Assim, a cirurgia pode também ser adiada para após o parto^{1,14}. As excepções ao diferimento da cirurgia são os tumores de crescimento rápido, os carcinomas anaplásicos e medulares da tiróide, assim como os casos em que a ansiedade materna põe em causa a atitude expectante.

Quando se opta por operar a doente após o parto, recomenda-se a administração de levotiroxina durante a gestação, com o objetivo de manter a TSH abaixo dos valores da normalidade, mas doseável. Nos casos em que se opta por submeter a doente a tireoidectomia durante a gravidez, a intervenção deverá ser evitada no primeiro e no terceiro trimestre. No primeiro trimestre, porque há um risco significativo de efeitos teratogénicos no feto, e qualquer cirurgia está associada a aumento do risco de abortamento; no terceiro trimestre, porque qualquer tipo de cirurgia acarreta o risco de parto prematuro. Quando o carcinoma da tiróide é diagnosticado no início da gravidez, a cirurgia no segundo trimestre parece ser segura para a mãe e para o feto^{1,13}.

No caso de a doente ser operada após o parto, e se verificar a necessidade de terapêutica ablativa com iodo, a amamentação está contraindicada pelo facto de o isótopo se concentrar no leite materno, sendo transferido para a criança^{1,14}.

SEGUIMENTO DE GRÁVIDAS COM ANTECEDENTES DE CARCINOMA DA TIRÓIDE

No que diz respeito ao seguimento de grávidas com antecedentes de carcinoma da tiróide, não há evidências de que a gravidez afecte o curso da doença¹. Quando estão previamente medicadas com doses supressivas de levotiroxina, os níveis de T4 livre não deverão ultrapassar o limite superior do normal.

Nos casos em que houve terapêuticas prévias com iodo radioactivo, não há registos de aumento significativo do risco de malformações congénitas ou de influência no prognóstico da gravidez^{1,13}. No entanto, nestes casos recomenda-se que só devem engravidar após a remissão da patologia e a estabilização dos níveis hormonais, o que habitualmente requer cerca de um ano após terapêutica com Iodo¹³¹ ¹.

TIROIDITE PÓS-PARTO

A actividade auto-imune encontra-se suprimida durante a gestação, para que não ocorra rejeição do feto, intensificando-se após o parto. Estes factos justificam a melhoria espontânea de algumas patologias tiroideias do foro auto-imu-

ne, tais como a doença de Graves e a tiroidite de Hashimoto, assim como o seu agravamento após o parto¹⁵.

A prevalência da tiroidite pós-parto é extremamente variável, na ordem dos 3,3 a 8,7% na Europa, 5,5 a 6,5% no Japão e 10,3% na Austrália¹.

Nesta forma de tiroidite, mulheres frequentemente sem antecedentes de patologia tiroideia antes da gravidez desenvolvem um quadro clínico de hipotiroidismo e/ou hipertiroidismo no primeiro ano após o parto (ou após um aborto).

Esta patologia surge quase exclusivamente em mulheres com auto-anticorpos positivos, sendo o nível dos anticorpos anti-peroxidase o marcador preditivo mais importante para tiroidite pós-parto. Verifica-se que cerca de 40 a 60% das mulheres com positividade para estes anticorpos a desenvolvem. Nas doentes diabéticas tipo 1, a incidência de anticorpos anti-peroxidase é 26,6% e a incidência de tiroidite pós-parto é de cerca de 18 a 25%, três vezes superior à população geral.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Frequentemente, a tiroidite pós-parto evolui em duas fases sequenciais, que nalguns casos podem ocorrer isoladamente.

A *fase de hipertiroidismo* inicia-se habitualmente um a seis meses após o nascimento da criança, prolongando-se por um a dois meses. Impõe-se o diagnóstico diferencial com a doença de Graves de novo, em que a clínica de hipertiroidismo (fadiga, palpitações, perda de peso, intolerância ao calor, ansiedade, nervosismo,...) é mais exuberante e existem TRAbs positivos em 95% dos casos.

A *fase de hipotiroidismo* surge mais tarde, entre os três e os oito meses, condicionada pela destruição auto-imune da tiróide. Esta fase ocorre mais precocemente quando é precedida de hipertiroidismo do que quando surge isoladamente, e dura cerca de quatro a seis meses.

As grávidas com patologia tiroideia auto-imune prévia têm um risco acrescido de virem a desenvolver tiroidite pós-parto. Como forma de rastreio, deverá ser feita uma determinação da TSH três a seis meses após o parto.

Diversos autores procuraram determinar a possível associação entre depressão pós-parto, tiroidite pós-parto e auto-imunidade tiroideia.

Os resultados foram contraditórios, não se podendo afirmar inequivocamente a existência desta associação. No entanto, como a depressão pode ser resultante de hipotiroidismo, recomendam-se os doseamentos de hormonas tiroideias nestes casos¹.

TRATAMENTO

Na fase de hipertiroidismo, devem ser utilizados os antitiroideos de síntese e o propranolol, sendo este para controlo da sintomatologia decorrente da activação do sistema nervoso simpático (nervosismo, palpitações).

Na fase de hipotiroidismo, a terapêutica depende da gravidade da disfunção e do facto de a doente pretender, ou não, engravidar novamente a curto prazo. Deve ser administrada levotiroxina a todas as mulheres com TSH superior a 10 mUI/L e àquelas que têm TSH entre 4 e 10 e que estão sintomáticas ou pretendem nova gravidez.

PROGNÓSTICO

Na maior parte dos casos, a tiroidite pós-parto é transitória, regressando a uma situação de eutiroidismo cerca de um ano após o parto. No entanto, podem persistir alterações ecográficas, traduzindo a tiroidite auto-imune crónica subjacente. Numa reduzida percentagem dos casos, não há recuperação da função tiroideia, daí que seja fundamental a vigilância periódica¹.

As mulheres com história de tiroidite pós-parto têm risco acrescido de desenvolver hipotiroidismo entre os cinco e os dez anos após o episódio, recomendando-se uma determinação anual da TSH¹.

RASTREIO DE DISFUNÇÃO TIROIDEIA NA GRAVIDEZ

As disfunções da glândula tiróide durante a gravidez influenciam claramente o prognóstico da mãe e do feto, do mesmo modo que interferem com a fertilidade. Tendo em conta os importantes efeitos adversos associados a estas patologias, e os benefícios que advêm do seu tratamento, diversos autores recomendaram o seu rastreio por rotina^{1,3,16}.

Vadya realizou um estudo em 1560 mulheres grávidas, das quais 413 (26,5%) seriam

consideradas de alto risco para patologia da tiróide. Realizou doseamentos hormonais em todas elas, constatando que, se apenas tivessem sido estudadas as grávidas de alto risco, um terço das mulheres com disfunção tiroideia subclínica não teria sido diagnosticado. Na sua opinião, este facto justificaria a instituição de um rastreio universal¹⁷. Outros autores opõem-se a esta estratégia, alegando a escassez de estudos intervencionais, os custos associados, e a falta de um protocolo adequado.

Assim, actualmente recomendam-se os doseamentos tiroideus em mulheres consideradas de alto risco, isto é, nos grupos em que a incidência de patologia tiroideia é elevada e os benefícios da terapêutica são evidentes¹:

1. Antecedentes de hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroidite pós-parto ou cirurgia tiroideia
2. Antecedentes familiares de disfunção tiroideia
3. Bócio
4. Auto-anticorpos tiroideus positivos sem disfunção tiroideia (conhecimento prévio)
5. Sinais e sintomas sugestivos de disfunção tiroideia
6. Diabetes mellitus tipo 1
7. Outros distúrbios auto-imunes
8. Antecedentes de infertilidade
9. História de irradiação terapêutica da cabeça e/ou pescoço
10. Antecedentes de parto prematuro

O rastreio deverá consistir num doseamento da TSH antes da gravidez, sempre que possível, ou na primeira consulta após a concepção. Se este não for normal, dever-se-á proceder aos restantes doseamentos hormonais. Alguns autores aconselham o doseamento de anticorpos anti-peroxidase, devido à sua relação com o prognóstico da gravidez, permitindo também identificar as mulheres com risco de tiroidite pós-parto¹⁶.

CONCLUSÕES

Na gravidez verifica-se um conjunto importante de alterações fisiológicas da tiróide, que não deverão ser consideradas como patológicas.

A patologia tiroideia na gravidez é frequente, devendo as disfunções deste órgão ser diagnosticadas e tratadas precoce e adequadamente. Assim:

- O hipotiroidismo, independentemente de ser subclínico ou clinicamente evidente, deverá ser corrigido com levotiroxina, com o objectivo de alcançar o eutiroidismo e procurando que a TSH se mantenha em níveis inferiores a 2,5 mUI/L.
- O hipertiroidismo aumenta significativamente a taxa de complicações da gravidez, sendo fundamental o seu tratamento. No caso de hipertiroidismo clinicamente evidente devem utilizar-se os antitiroideus de síntese e o propranolol (como adjuvante no controlo da sintomatologia decorrente da activação do sistema nervoso simpático). Relativamente ao hipertiroidismo subclínico, não se preconiza a sua terapêutica, pois os potenciais riscos para o feto ultrapassam os benefícios.

A estratégia para diagnóstico dos nódulos tiroideus é semelhante à da população geral. A terapêutica a instituir dependerá sobretudo do resultado do estudo citológico do nódulo. No caso de tumores diferenciados de origem folicular, habitualmente opta-se por submeter a doente à intervenção cirúrgica após o parto, uma vez que são neoplasias de evolução lenta e bom prognóstico e que a gravidez não afecta negativamente o seu curso. Em alternativa, a cirurgia pode ser efectuada no segundo trimestre, quando há menor risco de efeitos teratogénicos e de indução de abortamento. Os procedimentos de diagnóstico e terapêutica com recurso ao iodo radioactivo estão contra-indicados.

A tiroidite pós-parto é frequente, surgindo habitualmente em mulheres sem antecedentes de patologia tiroideia, mas com auto-anticorpos tiroideus positivos. Nestes casos, recomenda-se o doseamento da TSH três a seis meses após o parto.

Relativamente ao rastreio de patologia tiroideia na gravidez, apenas se recomenda em mulheres pertencentes a grupos de risco, não se justificando o estudo sistemático da população geral.

BIBLIOGRAFIA

1. Abalovich M et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(8): S1-47.
2. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 404-433.
3. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86(6): 2349-2353.
4. Greenspan FS and Gardner DG. The Endocrinology of pregnancy. *Lange – Basic & Clinical Endocrinology* 2001; 637-657.
5. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2007; 3(6): 470-478.
6. Glinoe D, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 79(1): 197-204.
7. Neto LV, et al. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment. *Gynec Endocrin* 2007; 23(3): 138-141.
8. Negro R, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91(7): 2587-2591.
9. Momotani N, et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82(11): 3633-3636.
10. Luton D, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrin Metab* 2005; 90(11): 6093-6098.
11. Kung AWC, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87(3): 1010-1014.
12. Yasmeen S, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Intern J Gynec Obst* 2005; 91(1): 15-20.
13. Vini L, et al. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *European J Endocrin* 1999; 140: 404-406.
14. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82(9): 2862-2866.
15. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999; 9(7): 705-713.
16. Brent G. Editorial: diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(1): 39-41.
17. Vaidya B, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(1): 203-207.
18. Anselmo J, et al. Resistance to thyroid hormone does not abrogate the transient thyrotoxicosis associated with gestation: report of a case. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86(9): 4273-4275.
19. Stagnaro-Green A. Can a high-risk case-finding approach identify all women with thyroid dysfunction during pregnancy? *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2007; 3(3): 216-217.
20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108(5): 1283-1292.

O metabolismo nos caminhos do envelhecimento

Henrique Almeida

Professor Associado da Faculdade de Medicina do Porto

Correspondência:

Prof. Henrique Almeida › Laboratório de Biologia Celular e Molecular › Faculdade de Medicina do Porto › Alameda Hernâni Monteiro 4200-319 Porto › Telefone: +351 22 551 3654 › Fax: +351 22 551 3655 › E-mail: almeidah@med.up.pt

RESUMO

Objectivos: O envelhecimento tornou-se num assunto de grande preocupação no seio da sociedade e por isso objecto de atenção progressiva. A busca dos fundamentos biológicos do envelhecimento e da fragilidade associada, motivou interesse crescente na esperança de, conhecidas as causas, se desenvolverem estratégias para atenuar os seus efeitos.

Após décadas de pesquisa das disfunções ligadas ao envelhecimento, o desenvolvimento científico do último quarto de século re-orientou o interesse para os diversos processos celulares, entre os quais se salienta o metabolismo. Uma revisão introdutória da modulação do envelhecimento por via do metabolismo é o objectivo do presente trabalho.

Métodos: Revisão de conhecimentos recolhidos de artigos de investigação original e artigos de revisão indexados.

Resultados e Conclusões: A contribuição do metabolismo para a atenuação do envelhecimento é indicada pela acção favorável da restrição calórica na longevidade e na saúde de animais de experiência, desde primatas, até seres unicelulares como as leveduras. Essa e outras acções experimentais mostraram a semelhança inter-espécies de alguns mecanismos subjacentes ao envelhecimento e à longevidade, apoiando a sua universalidade.

Além disso, a existência de estirpes de roedores ou outras espécies com fenótipos de envelhecimento acelerado ou retardado motivou a busca dos putativos genes envolvidos. Verificou-se que alguns codificam proteínas intervenientes na cascata transductiva, que é activada após a ligação da insulina ou do IGF-1 com os seus receptores. Algumas mutações, com perda de função, resultam em atraso ou bloqueio do processo de utilização intracelular da glicose.

O reconhecimento de vias metabólicas alteradas em organismos com longevidade aumentada, sugere que nesta se possa intervir com fármacos. Entre os compostos com elevado potencial, contam-se as sirtuinas, que são activadas durante os processos da restrição calórica, e cuja expressão também cresce em seres com longevidade aumentada por manipulação genética.

PALAVRAS-CHAVE

Envelhecimento; Metabolismo; Restrição calórica; Sirtuina.

SUMMARY

Objectives: Ageing became a topic of high concern within the society and therefore a subject of continued attention. The search of the biological foundations of ageing and associated frailty, is now a major task in the hope that being aware of the causes of ageing, appropriate strategies may be developed in order to slow down its effects.

After decades of research of age-related malfunctioning, the scientific progress of the last quarter of century, redirected the interest into the various cell processes, among which the metabolism is noteworthy. An introductory review of ageing modulation by metabolism is the purpose of the present paper.

Methods: Review of data collected from indexed original research and review papers on the subject.

Results and Conclusions: The contribution of metabolism to an ageing retardation is indicated by the favourable effect of calorie restriction in longevity and health of laboratory animals, as complex as primates, down to unicellular yeasts. This and other experiments are demonstrative of the inter-species similarity of some mechanisms underlying ageing and longevity, and thus its universality. Beyond that, the existence of strains of rodents and other species displaying phenotypes of accelerated or retarded ageing, caused a search of the putative genes involved. It was verified that some of these encode proteins which intervene in the transductive cascade that is activated after insulin or IGF-1 are bound to their receptors. Some mutations, having loss of function, result in a delay or blockade of the intracellular process of glucose utilization.

The recognition of the affected metabolic pathways in organisms having an increased longevity suggests the possibility of a pharmacological intervention. Among the compounds having high potential, the sirtuins are noteworthy; they are activated in the course of calorie restriction and have an enhanced expression in genetically modified organisms with increased longevity.

KEY-WORDS

Ageing, Metabolism, Calorie Restriction, Sirtuin.

INTRODUÇÃO

Com o aumento progressivo da esperança de vida dos habitantes das sociedades ocidentais e do número de indivíduos idosos dentro da população, o interesse pelo envelhecimento cresceu de forma notável. Questões de ordem sociológica, psicológica e económica que o envelhecimento gera, têm sido objecto frequente de discussão e entraram até na agenda política. Não ignorando esses aspectos, relevantes sem dúvida, é o conhecimento da faceta biológica do problema que mais interesse suscita porque o envelhecimento é um importante factor de morbidade e fragilidade física em geral¹ e qualquer acção atenuadora dos seus efeitos na saúde terá de ser feita no âmbito biomédico.

A amplitude da morbidade é grande: enquanto que num único indivíduo idoso é frequente observar vários padecimentos, noutros indivíduos é possível encontrar um estado de saúde inesperadamente bom ou verificar que tiveram longas vidas sem doença clínica até próximo do fim². O reconhecimento de factores biológicos, nutricionais ou ambientais, em sentido lato, que condicionam o modo de envelhecer, seria um passo importante para aliviar alguns desses males.

Há perto de 60 anos, o envelhecimento era um problema biológico intrigante. «An unsolved problem» foi o título de uma lição inaugural do ano académico 1951 no University College de Londres, da autoria do influente biólogo

inglês e laureado Nobel, Sir Peter Medawar³. De então para cá não deixou de intrigar, mas foram dados passos muito importantes para o clarificar.

O primeiro problema a resolver é entender o que é o envelhecimento. O conceito mais comum é o funcional, a diminuição progressiva das capacidades funcionais de órgãos e sistemas, e foi analisado durante décadas. Porém, com as técnicas dos últimos 30 anos, a Gerontologia levou o estudo até à biologia das células e moléculas e procura mesmo genes moduladores da longevidade. Tal obrigou a um reajustamento do conceito.

No domínio biológico, não se trata apenas de observar o fenómeno e descrevê-lo, o que se tem feito desde há mais de um século, mas sobretudo compreendê-lo e procurar as suas causas no quadro das muitas teorias e hipóteses propostas. O processo tem sido de tal modo profícuo que alguns investigadores crêem que num intervalo de algumas décadas se poderá parar o fenómeno, senão mesmo revertê-lo⁴.

Não obstante as análises genéticas já feitas e os muitos genes de envelhecimento estudados, não há evidência de este seja geneticamente programado, do modo como o é o desenvolvimento embrionário. O assunto foi colocado num espaço próprio, fora do Desenvolvimento, e sob uma acção maior das influências ambientais, de que o tipo, a quantidade e o momento do aporte de nutrientes parecem ser determinantes. Porém, não se pode ignorar a contribuição

genética, até porque o ambiente é modulador da expressão dos genes e estes condicionam a taxa de utilização desses nutrientes.

Deve realçar-se que o termo longevidade muitas vezes se confunde com envelhecimento, mas apesar de relacionados, são entidades distintas. O envelhecimento, lembra-se, é a perda funcional progressiva, enquanto que a longevidade é a duração da vida. O envelhecimento impõe um limite à longevidade. Se ele for mais rápido, como sucede em diversos síndromas da patologia humana (Werner, Hutchinson-Gilford, entre outros), a longevidade encurta; se o envelhecimento for mais lento, qualquer que seja o motivo, a longevidade aumenta.

A longevidade é um dado muito usado em gerontologia porque é muito fácil de delimitar: é simplesmente a idade no momento da morte. Para mamíferos como os seres humanos, muitos deles com longevidades perto dos 100 anos, seria sempre problemático saber dos efeitos de determinada acção experimental; neles procuram-se activamente marcadores biológicos de envelhecimento. Todavia, nos ratos e ratinhos, que vivem até 3 anos, já é mais fácil; mas onde é verdadeiramente fácil estudar a longevidade, é em determinados invertebrados, de que há espécies com ciclos de vida muito bem conhecidos: a longevidade média de uma mosca como a *Drosophila melanogaster* é de 12-14 dias⁵, a de um nemátode como o *Caenorhabditis elegans* é de perto de 5 semanas⁶ e a de uma levedura como o *Saccharomyces Cerevisiae* é de alguns dias, dependendo do número de divisões que realizar⁷.

A breve esperança de vida destas espécies é pois uma vantagem. Mas uma razão adicional para o seu uso, é a semelhança funcional interespécies de muitos dos processos essenciais à vida: a síntese de proteínas, a resposta ao stress, a replicação do ADN, o ciclo celular e a apoptose, são processos complexos, que seguem determinadas cascatas sequenciadas de reacções e utilizam moléculas muito semelhantes entre si, por vezes mesmo iguais. Por estas razões, se compreende que a busca do conhecimento acerca do envelhecimento nesses seres mais primitivos seja hoje muito activa, por se admitir que seja aplicável aos seres humanos.

Nos parágrafos seguintes, procurar-se-á mostrar como a extracção e o uso da energia dos nutrientes (o metabolismo, numa palavra)

se tornaram factores importantes no estudo do envelhecimento, justamente por a sua taxa de utilização parecer condicionar a longevidade. O seu papel na modulação do processo apoia-se em trabalho experimental que se pode dividir em dois tipos de intervenções: os modelos de restrição calórica e os que envolvem modificações genéticas.

RESTRIÇÃO CALÓRICA

O modelo da restrição calórica (RC) não emprega seres geneticamente modificados. Basicamente, trata-se de submeter animais de experiência a uma restrição de calorias, que varia entre 30% a 65%, comparativamente com os sujeitos controlo que as ingerem sem restrição.

O modelo de RC é antigo. Em 1935, McCay e cols.⁸ publicaram os resultados de um estudo que mostrava que ratinhos submetidos a RC tinham longevidade maior em comparação com os que ingeriam dieta *ad libitum*. Este achado constituiu o primeiro trabalho experimental bem controlado que interligava a longevidade com o metabolismo.

O aumento da longevidade não é o único efeito benéfico reconhecido no modelo de RC. Os roedores, que são os mamíferos melhor estudados, apresentam menores taxas de morbidade⁹, menos tumores¹⁰, melhor adaptação a condições de stress, redução do colesterol plasmático¹¹, da tensão arterial, da glicemia e da insulínia¹², entre muitos outros parâmetros.

Há alguma controvérsia quanto ao melhor momento para introduzir a RC na vida de um roedor, por forma a obter-se o efeito máximo na longevidade, mas a generalidade dos estudos sugere que quanto mais prolongada for a acção (a RC), mais prolongado é o efeito na longevidade e na esperança média de vida⁹. Alguns estudos mostraram que, nos mamíferos, em contraste com outras espécies, o início tardio ou a suspensão da RC em tempos intermédios da vida, ainda se traduz em prolongamentos intermédios da longevidade, menores quando comparados com a RC toda a vida, o que sugere a existência de uma memória do efeito da RC no organismo dos mamíferos e admite-se que tal se deva aos seus complexos sistemas endócrinos, inexistentes nos invertebrados. Este modelo é muito robusto porque além dos mamíferos

(os roedores da espécie *Rattus norvegicus* e *Mus musculus* e primatas não humanos), já foram submetidos à RC experimental diversas espécies, além dos invertebrados antes referidos e em todos eles a acção foi eficaz no aumento da longevidade¹³.

A redução da ingestão calórica sugere que o metabolismo esteja reduzido, mas os estudos mostraram que no tempo, de facto, a taxa metabólica (número de calorias/Kg/hora) dos animais em RC é superior à dos animais em ingestão *ad libitum*^{14,15}. Este facto contraria a percepção comum, de que o efeito da RC se deve a um abrandamento do metabolismo, mas é inquestionável que em cada unidade de tempo se usa menos energia, provavelmente devido à activação de um processo optimizador da sua utilização.

Muito debatido é o mecanismo subjacente. Originalmente, pensou-se que tal se devia a um retardamento da maturidade do animal (o que fazia sentido se o envelhecimento fosse um processo geneticamente programado) e também se julgou que resultava da redução da taxa metabólica. Actualmente, essas explicações não gozam de suporte experimental consistente.

Melhor apoiada é a hipótese dos radicais livres de oxigénio ou espécimes reactivos de oxigénio (ROS), cuja acção fundamenta a teoria do envelhecimento a radicais livres, proposta por Denham Harman¹⁶. Não se irá aqui debater as bases químicas dos ROS, mas lembra-se que de todo o oxigénio utilizado pelas células na respiração, cerca de 2% dos átomos ficarão apenas parcialmente reduzidos, por aceitarem um só electrão. O anião superóxido resultante é muito reactivo e por isso depressa oxida parcialmente outras moléculas que se encontrem próximo tais como lípidos, proteínas ou ácidos nucleicos. Apesar de as células possuírem diversos meios de neutralização da reactividade, como a dismutase do anião superóxido (a SOD, com várias isoformas), a peroxidase da glutationa e a catalase, entre outros, há sempre alguns radicais livres que acabam mesmo por oxidar outras moléculas que se tornam funcionalmente menos capazes (para uma revisão, consultar¹⁷).

Os efeitos dos ROS sobre as biomoléculas evidenciam-se mais em células ou tecidos de animais envelhecidos; há aumento dos níveis de oxidação lipídica, de «cross-links» das pro-

teínas e da sua oxidação, há glicoxidação e mutações no ADN genómico, sobretudo mitocondrial^{18,19}.

MODIFICAÇÕES GENÉTICAS

Além de ser possível prolongar a longevidade em roedores restringindo a quantidade de calorias que ingerem, pode observar-se o mesmo efeito sem RC em estirpes de ratinhos, ou outras espécies, com determinadas mutações espontâneas ou com inactivação selectiva de certos genes (estirpes «knock out») directamente envolvidos em processos metabólicos.

No primeiro grupo, de mutações espontâneas, contam-se três estirpes de ratinhos: a «Ames dwarf», ADw, a «Snell dwarf», SDw, e a GHRHR («growth hormone releasing hormone receptor»), mutante incapaz de produzir o factor libertador da hormona de crescimento. Em todas estas estirpes mutantes, os animais são mais pequenos que os seus homólogos selvagens porque em todas há deficiência da hormona do crescimento (GH, de «Growth Hormone»). O mutante GHRHR tem mesmo cerca de metade do tamanho!

Os animais ADw são homocigotos para uma mutação inactivadora do gene *Prop-1* (são os *Prop-1^{dw/dw}*). Além da deficiência em GH, são ainda deficitários em outras hormonas hipofisárias, como a TSH e a prolactina, manifestam fertilidade reduzida, exibem aumento da actividade da isoforma CuZn da SOD e diminuição dos níveis circulantes de insulina, IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) e glicose²⁰. A proteína codificada pelo gene *Prop-1* é necessária para a activação de um outro gene, o *Pit-1*. Mutações deste gene em ambos os alelos, *Pit-1^{dw/dw}*, encontram-se na estirpe «Snell dwarf» já referida e o resultado fenotípico é análogo, em especial a deficiência em hormona do crescimento, e com esta também a redução da cascata de sinalização do receptor da insulina/IGF-1^{21,22}. Os ADw e os SDw exibem longevidade aumentada, da ordem dos 50%, e uma redução do peso para cerca de 30%, em comparação com as estirpes selvagens. Os GHRHR, *Ghrhr^{lit/lit}*, têm longevidade aumentada de 25% e exibem também redução da massa corporal, menos marcada.

O segundo grupo de animais, estes já com inactivações selectivas, é composto por duas

estirpes diferentes. Numa delas, os animais são «knock out» homozigotos para o receptor da GH e por isso têm uma redução marcada em IGF-1 circulante em comparação com os controles²³.

A outra estirpe é de heterozigotos para o receptor de IGF-1 (os homozigóticos são inviáveis), o que não impedindo níveis circulantes normais de IGF-1, obsta ao seu efeito integral por perda parcial de função do seu receptor. Neste grupo, o ganho em longevidade é pequeno, 16-30%, comparado com os mutantes espontâneos antes referidos²⁴.

Merecem menção os animais «knock-out» para o receptor da insulina, de que há vários tipos conforme o local onde o receptor fica inativado. O mais interessante é o FIRKO («Fat-Specific Insulin Receptor Knock-Out») no qual o receptor da insulina está ausente apenas do tecido adiposo. Contrariamente a «knock-outs» com inactivação do receptor em outros tecidos, os FIRKO têm prolongamento da longevidade (cerca de 18%) sugerindo um papel modulador do tecido adiposo no acentuar da taxa de envelhecimento²⁵.

A diminuição da acção do IGF-1 e a sua associação ao envelhecimento nos mamíferos, permite estabelecer um paralelismo com o que se passa em outras espécies. Já se referiu a importância para o estudo do envelhecimento de que gozam certas espécies com ciclos de vida curtos, mas lembra-se que foi em 1983, que se identificou o primeiro gene do envelhecimento, designado *age-1*, numa estirpe mutante do *C. elegans*²⁶, que se caracteriza por possuir uma longevidade 65% superior à das estirpes selvagens²⁷. O estudo funcional mostrou que o ortólogo do mutante *age-1* codifica uma cínase (a cínase do 3-fosfatidilinositol) que é interviniente essencial da cascata de transdução que se processa após ligação do receptor IGF-1 com o seu ligando nos nemátodes (característico dessas espécies, mas similar ao dos mamíferos); a facilidade de manipulação do nemátode permitiu reconhecer muitos outros mutantes longevos, de que se destacam o *daf-2* e o *daf-16*²⁸. A proteína *daf-16*, funciona a jusante da *age-1*, na mesma cascata já referida. Quanto à *daf-2*, nos nemátodes ela é o próprio homólogo do receptor IGF-1 mamífero. Notoriamente, a diminuição da utilização de fontes energéticas comuns, retarda o envelhecimento.

Nos artrópodes, e nas leveduras encontraram-se cascatas similares compostas por moléculas exibindo elevada homologia com as agora descritas, de cuja mutação resulta também prolongamento da longevidade. Curiosamente, as mesmas cascatas são activadas quando os organismos são submetidos a acções stressantes como a radiação UV, a temperatura elevada, a privação de nutrientes, etc.. Estes factos permitem reconhecer que no curso da evolução, os mecanismos de longevidade se conservaram usando moléculas e vias de transdução semelhantes, o que apoia o uso de diversas espécies como modelos de estudo da fisiologia ou da patologia humanas. Não menos, os estudos indicam que o envelhecimento e a longevidade são processos exteriores aos programas de Desenvolvimento e reenquadram-se num novo paradigma: os mecanismos profundos de prolongamento tardio da vida são, antes disso, os mecanismos de sobrevivência e resposta ao stress, usados pelos seres vivos e células em cada instante.

INTERVENÇÃO NOS SERES HUMANOS?

A intervenção no curso do envelhecimento humano, para atenuar os sintomas e melhorar a saúde, é o objectivo final da investigação biogerontológica. Se se excluírem os seres geneticamente manipulados, por razões óbvias, o modelo de RC é o único teoricamente possível.

Deve referir-se que a RC já foi testada em primatas não humanos. Os macacos Rhesus em RC têm menor susceptibilidade às infecções, às doenças cardiovasculares e à diabetes mellitus²⁹. Há ainda redução da tensão arterial, da insulina circulante, do colesterol total, do colesterol LDL (em contraste com o aumento do colesterol HDL) e dos triglicérides. Ao longo do envelhecimento há também uma menor redução da hormona DHEA-S. Portanto, a RC no macaco Rhesus acompanha-se de diminuição de morbilidade e apenas o pouco tempo de duração dos estudos ainda não permitiu confirmar se também aumenta a longevidade.

Em relação aos seres humanos, para além de alguns episódios anedóticos ao longo da História, há estudos com indivíduos em RC por períodos de vários meses ou anos, com resul-

tados próximos dos conhecidos para os outros primatas: redução da glicemia e insulinemia, redução de lípidos plasmáticos e dos leucócitos circulantes, diminuição da tensão arterial e em alguns casos, redução da espessura da parede de algumas artérias³⁰⁻³². Não obstante estes achados, seria sempre controversa uma proposta dietética equivalente à da RC já referida (em princípio, para toda a vida), assim como é de prever que a decisão para tal seria assumida por apenas um número limitado de seres humanos voluntários.

Em alternativa, outros achados sugerem a possibilidade de no futuro se fazer uma intervenção farmacológica.

Uma delas é com a hormona «Klotho». Originalmente, foi descrita numa estirpe de ratinhos com um gene mutado, que por isso se apresentava com um fenótipo de envelhecimento acelerado³³. Sabe-se hoje que o gene *Klotho* codifica uma proteína transmembranar, cujo domínio extracelular é lisado, entra na circulação e, nas células alvo, é capaz de inibir o processo transdutivo do receptor da insulina ou do IGF-1. Quando se criaram estirpes de ratinho com sobre-expressão do gene *Klotho*, observou-se longevidade aumentada, de cerca de 30%, em comparação com estirpes selvagens³⁴. É compreensível que um péptido com estas características tenha despertado notável interesse, pese embora ainda desconhecer-se as funções que o seu precursor transmembranar exerce nas células.

Outra intervenção potencial foi desenhada depois da realização de estudos com uma estirpe de *S. cerevisiae* possuidora de um mutante do gene designado *Sir2* (de «silencing information regulator 2») e exibindo envelhecimento acelerado. Esse gene mutante, com perda de função, permite a acumulação de um refugo de ARNr circular e propicia o fenótipo de envelhecimento acelerado já referido; porém, quando normal, o *Sir2* codifica uma desacetilase, num processo dependente do dinucleotídeo de nicotinamida (NAD), e quando o seu substrato são histonas, há condensação da cromatina e silenciamento da transcrição. O facto notável é que da sua sobre-expressão resulta alongamento da longevidade³⁵. O gene *Sir2* possui homólogos em outras espécies incluindo os mamíferos, *Sir2a* no ratinho e *SIRT1* no Homem. Os produtos dos genes *Sir2* compõem uma extensa família de

proteínas, as sirtuínas, cuja expressão aumenta no curso da RC em roedores³⁶, julgando-se até que essas proteínas são os mediadores dos efeitos fisiológicos da RC³⁷. Interessante é a sua expressão aumentar também por acção de polifenóis de origem vegetal, de que se salienta o resveratrol, abundante nas uvas tintas e por isso no vinho tinto. Em culturas de células, observou-se que o resveratrol melhora as suas respostas ao *stress* e proporciona uma boa capacidade de reparação do ADN, propriedades importantes para o aumento da longevidade. No caso de organismos, o resveratrol mostrou-se capaz de aumentar a longevidade de leveduras, nemátodes e artrópodes^{38,39} e a de ratinhos obesos em dieta hipercalórica⁴⁰, razão porque actualmente, os polifenóis são objecto de intensa pesquisa.

É de esperar que nos próximos anos sejam divulgados os resultados da utilização humana do resveratrol e muitos outros polifenóis.

CONCLUSÃO

Não obstante os grandes passos já dados para melhor se conhecer o fenómeno do envelhecimento, presentemente, estamos apenas a ultrapassar o princípio do fim⁴¹.

Nem todos os modelos experimentais em uso concordam em dar ao metabolismo o papel principal na causa ou curso do envelhecimento. Grandes processos celulares ou tecidulares como a apoptose, o ciclo celular, a reparação do ADN, a inflamação e o controlo de qualidade das proteínas, têm também evidência experimental a seu favor.

Porém, a saída do envelhecimento para fora do processo desenvolvimentista e toda a evidência acumulada ao longo de décadas acerca do uso das fontes energéticas e da sua interferência no envelhecimento, recolocam o metabolismo como seu condicionador inelutável e permitem antever a possibilidade de por esse meio o modular.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA* 2002; 288: 3137-3146.
2. Hitt R, Young-Xu Y, Silver M, Perls T. Centenarians: the older you get, the healthier you have been. *Lancet* 1999; 354: 652-652.
3. Medawar PB. *An Unsolved Problem of Biology*. H.K. Lewis, 1952; London.
4. de Grey AD, Campbell FC, Dokal I, Fairbairn LJ, et al. Graham GJ, Jahoda CA, Porterg AC. Total deletion of in vivo telomere elongation capacity: an ambitious but possibly ultimate cure for all age-related human cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 147-170.
5. Curtsinger, J W, Gavrilova NS, Gavrilov LA. Biodemography of aging and age-specific mortality in *Drosophila melanogaster*. In *Handbook of the Biology of Aging*, 6th, Edts. E. Masoro and S. Austad, 2006; 267-281.
6. Henderson ST, Rea SL, Johnson TE. dissecting the processes of aging using the nematode *Caenorhabditis elegans*. In *Handbook of the Biology of Aging*, Sixth Edition. Austad, SN and Masoro, EJ (Eds.), Academic Press, New York, 2006; 360-399.
7. Bitterman KJ, Medvedik O, Sinclair DA. Longevity regulation in *Saccharomyces cerevisiae*: linking metabolism, genome stability, and heterochromatin. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 67(3): 376-399.
8. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. Citado em Sinclair DA e Howitz KT, presente lista.
9. Weindruch R, Walford R. *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*. Charles C. Thomas, 1988; St. Louis, MO.
10. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003; 54: 131-152.
11. Liepa GU, Masoro EJ, Bertrand HA, Yu BP. Food restriction as a modulator of age-related changes in serum lipids. *Am J Physiol* 1980; 238(3): E253-7.
12. Masoro EJ, McCarter RJ, Katz MS, McMahan CA. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use. *J Gerontol* 1992; 47(6): B202-8.
13. Sinclair DA, Howitz, KT. Dietary restriction, hormesis and small molecule mimetics. In Masoro, EJ, Austad, S, *Handbook of the Biology of Aging*, 6th edition, Academic Press, 2006; 63-104.
14. Will, LC, McCay, CM. Ageing, basal metabolism and retarded growth. *Arch Biochem Biophys* 1941; 2: 481.
15. McCarter RJ, Palmer J. Energy metabolism and aging: a lifelong study of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1992; 263: E448-52.
16. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11 (3): 298-300.
17. Beckman KB, Ames B. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78(2): 547-581.
18. Dufour E, Larsson NG. Understanding aging: revealing order out of chaos. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658: 122-132.
19. Almeida, H, Magalhães, MC, Magalhães, MM. Age-related changes in lipid peroxidation products in rat adrenal gland. *AGE* 1998; 18: 194-195.
20. Bartke A, Brown-Borg H, Mattison J, Kinney B, et al. Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Exp Gerontol* 2001; 36(1): 21-28.
21. Li S, Crenshaw EB 3rd, Rawson EJ, et al. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene *pit-1*. *Nature* 1990; 347: 528-533.
22. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(12): 6736-6741.
23. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, List EO, et al. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3799-3810.
24. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421(6919): 182-7.
25. Bluhner M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299(5606): 572-574.
26. Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983; 22(3-4): 279-286.
27. Johnson TE. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science* 1990; 249(4971): 908-912.

28. Hekimi S, Guarente L. Genetics and the specificity of the aging process. *Science* 2003; 299: 1351-1354.
29. Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 305-315.
30. Walford RL, Harris SB, Gunion MW. The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans. *PNAS USA* 1992; 89(23): 11533-11537.
31. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS USA* 2004; 101: 6659-6663.
32. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1539-1548.
33. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390(6655): 45-51.
34. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 2005; 309(5742): 1829-1833.
35. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 1999; 13(19): 2570-2580.
36. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682): 390-392.
37. Guarente L, Picard F. Calorie restriction – the SIR2 connection. *Cell* 2005; 120(4): 473-482.
38. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425(6954): 191-196.
39. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 430(7000): 686-689.
40. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-342.
41. Martin G, LaMarco K, Strauss E, Kelner K. Research on ageing. The end of the beginning. *Science* 2003; 299: 1399-1340.

Disfunção tiroideia na gravidez

Marta Alves¹, Celestino Neves¹, José Luís Delgado², José Luís Medina¹

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, EPE. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Serviço de Imunologia do Hospital de São João, EPE. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Marta Alves › Serviço de Endocrinologia, Hospital de S. João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto

E-mail: marta_de@portugalmail.pt

RESUMO

A doença tiroideia na gravidez é uma entidade clínica comum. Dez a 20% das mulheres grávidas apresentam anticorpos anti-tiroideus positivos, 2 a 3% hipotiroidismo não diagnosticado e 0,3 a 0,5%, hipertiroidismo. A doença auto-imune é a mais prevalente, associando-se ao aumento da incidência de abortamento, parto pré-termo e tiroidite pós-parto. O hipotiroidismo pode aumentar o risco de perda da gravidez; diminuições subtis das hormonas tiroideias correlacionam-se com a diminuição do quociente de inteligência da descendência.

A morbidade da doença tiroideia na gravidez é significativa tanto para a grávida como para o desenvolvimento neuropsicológico do feto. O tratamento adequado reduz o risco de complicações materno-fetais para valores próximos aos observados em grávidas sem disfunção tiroideia.

Os dados disponíveis não suportam o rastreio universal de patologia tiroideia na gravidez. O rastreio está, segundo directrizes recentes, indicado em situações específicas. Aguarda-se o resultado de estudos, actualmente em curso, para clarificar a necessidade de alargamento da população alvo desta investigação.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Tiroidite auto-imune; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Tiroidite pós-parto.

SUMMARY

Thyroid disease is common among pregnant women. Ten to 20% present with positive antibodies against thyroid antigens. There is hypothyroidism in 2 to 3% and hyperthyroidism account for 0.3 to 0.5% of thyroid disease in pregnancy. Autoimmune thyroid disease is the most prevalent and is associated with miscarriage, pre-term delivery and post-partum thyroiditis. Hypothyroidism ends in greater fetal loss; subtle hormonal changes correlate with newborn intelligence quotient.

Thyroid disease morbidity during pregnancy is significant both to mother and to the neuropsychological development of the fetus. Adequate treatment is associated with a reduction of maternal and fetus bad outcomes, similar to those observed among normal thyroid function pregnant women.

Available data does not support the universal screening of thyroid dysfunction, although it is advisable in specific conditions. We must wait new data from ongoing studies to clarify the need for this universal screening.

KEY-WORDS

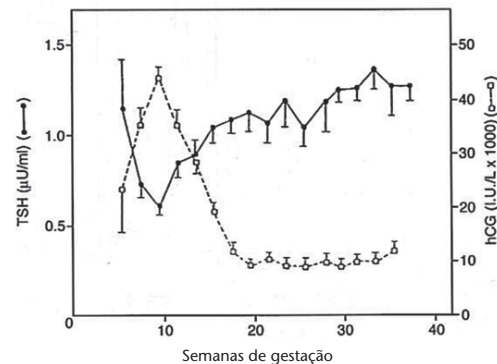
Pregnancy; Autoimmune thyroid disease; Hypothyroidism; Post-partum thyroiditis.

FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ

Durante a gravidez assiste-se a um conjunto de alterações fisiológicas, como o aumento do volume plasmático, o aumento da taxa de filtração glomerular e o hiperestrogenismo que vão condicionar mudanças adaptativas na função tiroideia e alterações importantes dos parâmetros bioquímicos tiroideus^{1,2}. Assim, a gravidez é um estado eutiroides, mantido por complexas alterações na fisiologia tiroideia³.

As principais alterações na função tiroideia são precipitadas pelo aumento dos níveis de *thyroxine-binding globulin* (TBG) e pelo aumento da gonadotrofina coriônica humana (hCG). O hiperestrogenismo progressivo ao longo da gravidez, induz o aumento da produção hepática da TBG e a diminuição da sua *clearance* o que faz com que sejam observados níveis 2 a 3 vezes superiores no decorrer da gravidez, com um pico entre as 16 e as 20 semanas de gestação. A elevação destas proteínas plasmáticas leva ao aumento dos níveis de T3 e T4 totais^{1,2}, com diminuição das fracções livres em 10 a 15% o que, juntamente com o aumento da actividade da desidrodinase tipo III placentária desencadeia a activação do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu. A elevação consequente da hormona tireotrófica (TSH) estimula a síntese das hormonas tiroideias, com um aumento da produção de T4 em 30 a 50%. O seu papel trófico contribui ainda para o aumento do volume da tiróide em 10 a 30% dos casos⁴. Paralelamente, observa-se um aumento progressivo da hCG desde a concepção até ao fim do primeiro trimestre, com um pico entre as 10 e 12 semanas. A sua analogia estrutural com a TSH (entre as sub-unidades β), explica, na qualidade de agonista fraco, a estimulação do receptor da TSH, o aumento das fracções livres de T3 e T4, mas geralmente no intervalo normal, e a consequente diminuição dos níveis da TSH, geralmente também dentro dos limites da normalidade. Contudo, em 10 a 20% das mulheres observam-se, transitoriamente, níveis de T4 livre ligeiramente acima do intervalo normal e/ou TSH suprimida⁵ com normalização durante a restante gravidez. Este efeito pode ser mais marcado em algumas situações que se acompanham de níveis elevados de hCG, tais como a hiperemese gravídica, a gravidez gemelar, a mola hidatiforme e o coriocarcinoma⁴.

FIGURA 1: TSH e hCG séricas em função da idade gestacional na gravidez normal.



Adaptado de Gilnoer D et al. Regulação da tiróide materna durante a gravidez.

HIPOTIROIDISMO E GRAVIDEZ

A prevalência de hipotiroidismo durante a gravidez é de 0,3 a 0,5% para o hipotiroidismo clínico e 2 a 3% para o hipotiroidismo subclínico¹¹. As principais causas de hipotiroidismo na idade fértil são a tiroidite crónica auto-imune, o défice de aporte de iodo, o tratamento prévio com iodo radioactivo e a cirurgia tiroideia⁷. Destaca-se a primeira entre os países desenvolvidos e a segunda à escala mundial, afectando mais de 1,2 biliões de pessoas. Raramente, a hipofisite linfocítica é causa de hipotiroidismo, na gravidez ou no pós-parto.

Em áreas com défice de iodo verifica-se uma maior incidência da doença tiroideia na gravidez. As reservas tiroideias estão habitualmente diminuídas, a produção hormonal é insuficiente e a gravidez pode, assim, precipitar o aparecimento do hipotiroidismo. Nestas condições pode observar-se uma diminuição mais acentuada das fracções livres das hormonas tiroideias e ainda um aumento da razão T3/T4 a nível da secreção tiroideia⁸. A TSH poderá encontrar-se mais elevada e provocar, por estimulação prolongada, um aumento de volume da tiróide em 20 a 35% dos casos, podendo atingir em muitas mulheres, o dobro do volume pré-concepcional⁹. Verifica-se simultaneamente um aumento da tireoglobulina (Tg) circulante, que poderá ter utilidade como marcador da carência de iodo. O aumento da prevalência do bócio hipotiroideu da mãe e, por vezes, do feto, correlaciona-se positivamente com o aporte diminuído de iodo, que se traduz por uma iodúria baixa e um au-

mento da Tg. O défice moderado de iodo poderá induzir alterações cognitivas e a carência grave pode ainda estar associada a cretinismo, atraso do desenvolvimento e a patologia auditiva¹⁰.

As recomendações mais actuais preconizam a ingestão de 150 µg/dia de iodo na idade fértil e, durante a gravidez e aleitamento uma ingestão de 250 µg/dia. Para se aferir se é ou não adequada a ingestão de iodo durante a gravidez numa determinada população, a concentração urinária de iodo deve ser medida num estudo cohort da população. Uma ingestão adequada deverá resultar numa concentração urinária de iodo entre 150 e 250 µg/L^{11,12}.

HIPOTIROIDISMO E DESENVOLVIMENTO FETAL

A tiróide fetal inicia a captação de iodo à 10^a semana de gestação. Na 20^a semana, a secreção de hormonas tiroideias é detectável, iniciando-se assim o funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu do feto. Até então, o feto dependia totalmente da passagem transplacentária de T4 para assegurar um ambiente hormonal adequado ao normal desenvolvimento do seu sistema nervoso central¹³. Os níveis séricos fetais de TSH, TBG, T4 livre e T3 livre vão aumentando ao longo da gestação, atingindo os níveis do adulto às 36 semanas.

A presença de hormonas tiroideias é, de facto, crítica para o desenvolvimento cerebral fetal normal. A multiplicação e a migração neuronais e a organização estrutural ocorrem predominantemente no 2^o trimestre, altura em que o feto está primariamente dependente das hormonas tiroideias maternas¹⁴. A multiplicação, migração e mielinização das células gliais ocorre no 3^o trimestre e depende primariamente das hormonas tiroideias fetais. Há boa evidência de que a transferência de hormonas tiroideias maternas para o feto desempenhe um papel crucial antes, mas também após o início da função tiroideia fetal; nesta fase, 30% dos níveis de T4 no sangue do cordão umbilical são de origem materna¹⁵.

O hipotiroidismo não tratado ou inadequadamente tratado durante a gravidez associa-se a complicações tanto maternas como fetais, tais como, hipertensão arterial, pré-eclampsia, placenta abrupta, parto pré-termo, baixo peso

ao nascer, abortamento e défices neuropsicológicos^{16,17}.

Tanto o hipotiroidismo clínico como o subclínico se associam a efeitos adversos no decorrer da gravidez e no desenvolvimento fetal^{18,19}. O risco de complicações é maior em caso de hipotiroidismo clínico do que de hipotiroidismo subclínico²⁰⁻²².

Diferentes estudos encontraram associação entre hipotiroidismo subclínico materno, durante a gravidez, e alterações no desenvolvimento neuropsicológico dos descendentes^{21,22}.

Haddow e colaboradores²² avaliaram o QI de crianças entre os 7 e os 9 anos, descendentes de mães com hipotiroidismo subclínico durante a gravidez. Identificaram QI < 85 em 19% destas crianças em comparação com 5% no grupo controlo. Verificaram ainda que o QI das crianças cujas mães foram tratadas durante a gravidez, foi semelhante ao do grupo controlo.

Pop e colaboradores²³ verificaram alterações da função psicomotora em crianças com 10 meses de idade cujas mães apresentaram, às 12 semanas de gestação, níveis de T4 livre inferior ao percentil 10, com TSH normal.

Foram também observadas alterações comportamentais em recém-nascidos de 3 semanas através de escalas de avaliação do comportamento neonatal, nascidos de mães com T4 livre inferior ao percentil 10, às 12 semanas de gestação²⁰.

TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO

O tratamento adequado do hipotiroidismo com levotiroxina reduz o risco de complicações materno-fetais para valores próximos aos observados em grávidas sem disfunção⁷.

O tratamento do hipotiroidismo subclínico mostrou ser eficaz na redução das consequências obstétricas, mas não está provado que modifique o desenvolvimento neurológico a longo prazo. Contudo, dado que os benefícios potenciais superam os potenciais riscos, está recomendado o tratamento do hipotiroidismo subclínico materno¹¹.

Quando o diagnóstico já é conhecido antes da gravidez, deve fazer-se o ajuste pré-concepcional da dose de levotiroxina de modo a obter-se um valor de TSH ≤ 2,5 µU/ml. É previsível um

aumento em 30 a 50% da dose entre as 4 e as 6 semanas de gestação, o que corresponde, na maioria dos casos, a uma dose de levotiroxina entre 2 e 2,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$. Alguns autores preferem antecipar a elevação da dose de levotiroxina, antes da concepção ou no momento em que é conhecida a gravidez, de modo a prevenir o aumento previsível da TSH¹¹.

Quando o hipotireoidismo é detectado durante a gravidez, deve procurar-se a normalização, o mais precocemente possível, da função tiroideia. A titulação da dose de levotiroxina deve fazer-se tendo em conta que durante o 1º trimestre o valor de TSH deve ser inferior a 2,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ e, durante o 2º e 3º trimestres, inferior a 3 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Os níveis de T4 total devem situar-se, no 2º e 3º trimestres, entre os valores de referência obtidos pela multiplicação dos limites de referência para a mulher não grávida pelo factor 1,5²⁴. Os níveis de TSH e T4 livre devem ser determinados 4 semanas após o início da terapêutica.

O hipotireoidismo subclínico deve ser tratado de igual modo.

Quando os objectivos terapêuticos são atingidos, o controlo analítico deve ser realizado a cada 6 a 8 semanas. Quando é necessário o ajuste terapêutico, a reavaliação deve ocorrer 4 semanas depois¹¹.

No pós-parto, a maioria necessita de uma redução da dose de levotiroxina que deve fazer-se ao longo de 4 semanas¹¹.

HIPERTIROIDISMO E GRAVIDEZ

O hipertireoidismo durante a gravidez não é uma entidade rara. Verifica-se uma prevalência entre 0,1 a 0,4%, sendo a doença de Graves responsável por 85% destes casos²⁵. Outras causas importantes são o adenoma tóxico, o bócio multinodular tóxico e as tiroidites.

O diagnóstico do hipertireoidismo pode ser difícil na gravidez, dado que a clínica pode sobrepor-se à de uma gravidez normal. Taquicardia, palpitações, intolerância ao calor, hiper sudorese, fadiga, ansiedade e a identificação de um sopro cardíaco sistólico são alguns dos sinais e sintomas que podem estar presentes em ambas situações.

O diagnóstico de hipertireoidismo na gravidez implica um valor de TSH $< 0,1\mu\text{U}/\text{ml}$ e

um dos seguintes: T4 livre acima do intervalo de referência ou T4 total $>150\%$ (relativamente ao limite superior do intervalo normal na gravidez)¹¹.

Um valor de TSH suprimido implica, contudo, o diagnóstico diferencial do hipertireoidismo com alteração fisiológica normal e hiperemese gravídica, uma vez que apenas a situação de hipertireoidismo provoca, potencialmente, efeitos adversos na mãe e no feto, e porque as necessidades terapêuticas são diferentes nessas situações¹¹.

A Hiperemese gravídica (ou hipertireoidismo gestacional transitório) complica 1 a 1,5% das gravidezes. Associa-se a níveis mais elevados e a alterações qualitativas da hCG, com uma elevação mais pronunciada das hormonas tiroideias, podendo conduzir a um hipertireoidismo subclínico ou franco transitório. Perante uma clínica sugestiva de hiperemese gravídica deve ser aferida a função tiroideia. Ocorre hipertireoidismo franco em 26 a 76% dos casos. Vômitos severos, associadamente a perda de peso de 5%, desidratação e cetonúria definem hiperemese gravídica⁷. O hipertireoidismo é transitório e reverte espontaneamente, ao longo de várias semanas, acompanhando o declínio dos níveis de hCG. Uma minoria precisará de tratamento com antitiroideus; essa decisão é determinada pela clínica.

DOENÇA DE GRAVES E GRAVIDEZ

A tolerância imunológica associada à gravidez modifica habitualmente o curso da doença de Graves, que apresenta tendência a melhorar ao longo da gravidez. Esta melhoria está associada à diminuição dos anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb), ao favorecimento da actividade bloqueante dos TRAb e ao aumento da TBG com diminuição das fracções livres das hormonas tiroideias. A carência relativa de iodo relacionada com o aumento das perdas renais, pode também interferir com a produção hormonal⁷. No entanto, pode observar-se a exacerbação da doença durante o primeiro trimestre, uma melhoria gradual ao longo da segunda metade da gravidez e o agravamento no pós-parto.

Relativamente ao desenvolvimento de sintomatologia durante a gravidez, favorecem o diag-

nóstico de doença de Graves a ausência de vômitos, o emagrecimento com apetite conservado, a positividade para TRAb ou outros anticorpos antitiroideus, a presença de bócio, exoftalmia e, embora raramente, a dermatopatia.

As complicações gestacionais e fetais associadas ao hipertiroidismo não tratado são: insuficiência cardíaca, crise tireotóxica, pré-eclampsia, abortamento, placenta abrupta, parto pré-termo, hipertiroidismo fetal e neonatal, atraso de crescimento intra-uterino, malformações fetais e morte fetal²⁶.

Na doença de Graves materna, os TRAb que atravessam livremente a placenta podem estimular a tiróide fetal e induzir hipertiroidismo fetal. O uso de antitiroideus no tratamento da doença de Graves materna pode conduzir ao hipotiroidismo fetal. Assim, na presença de TRAb e durante o tratamento com antitiroideus, o feto deve ser submetido a ecografia fetal para avaliar sinais de disfunção tiroideia fetal^{27,28,29}.

Um a 5% dos descendentes de mães com doença de Graves desenvolvem hipertiroidismo que se manifesta por frequência cardíaca fetal elevada (>160 bpm), insuficiência cardíaca, hidrópsia fetal, bócio fetal, aceleração da maturação óssea, atraso do crescimento e crânio-sinostoses^{11,30}.

Os TRAb devem ser doseados antes da gravidez ou no final do 2º trimestre quando há história prévia de doença de Graves, tratamento com iodo radioactivo, tireoidectomia ou doença de Graves neonatal¹¹.

Uma concentração elevada de TRAb às 36 semanas está associada a um elevado risco de tireotoxicose neonatal que, embora transitória, pode causar morbidade neonatal considerável se não for reconhecida³¹.

TRATAMENTO DO HIPERTIROIDISMO

Quando o tratamento do hipertiroidismo é instituído com precocidade, o prognóstico é bastante favorável tanto para a grávida como para o feto.

O hipertiroidismo associado a DG deve ser tratado com antitiroideus. O propiltiouracilo (PTU) apresenta extensa ligação às proteínas plasmáticas em comparação com o metimazol, o que poderá resultar numa maior transferên-

cia placentar do segundo. O efeito na função tiroideia fetal/neonatal parece ser semelhante com os dois fármacos¹¹. O propranolol é usado para o tratamento sintomático. Não lhe são conhecidos efeitos teratogénicos. O seu uso na gravidez tardia foi associado a hipoglicemia neonatal ligeira e transitória, apneia e bradicardia. Os níveis de T4 livre devem ser mantidos próximo do limite superior do intervalo para não grávidas. Alternativamente, os mesmos limites de referência podem ser multiplicados por 1,5 para a correcta interpretação dos níveis de T4 total³².

O hipertiroidismo subclínico geralmente não requer tratamento¹¹. Num estudo com 433 mulheres com hipertiroidismo subclínico, não foram mostradas consequências adversas³⁰. De facto, não há evidência de que o tratamento do hipertiroidismo subclínico altere o curso da gravidez e o tratamento poderia afectar negativamente o feto¹¹.

AUTO-IMUNIDADE TIROIDEIA

Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) são detectáveis em 10 a 20% das mulheres grávidas. Na maioria das situações, a sua positividade associa-se a função tiroideia normal; numa minoria, ocorre hipotiroidismo subclínico³³.

Vários estudos mostraram uma associação estatisticamente significativa entre positividade para anti-TPO e número de abortamentos. O aumento da taxa de perda fetal foi descrita em mulheres eutiroideias com concentrações elevadas de anti-TPO³⁴. Amino e colaboradores³⁵ mostraram que a presença de anticorpos antitiroideus no primeiro trimestre da gravidez está associada a um aumento da taxa de abortamentos espontâneos. Negro e colaboradores mostraram uma diminuição marcada do número de abortamentos e partos pré-termo em grávidas eutiroideias com anticorpos anti-TPO positivos, tratadas com levotiroxina. De 115 grávidas anti-TPO positivas, 50% foram tratadas com levotiroxina e 50% não sofreram qualquer tratamento. Este grupo foi ainda comparado com um grupo controlo de 869 grávidas anti-TPO negativas. Verificou-se uma maior percentagem de abortamentos (13,8%) no grupo de grávidas anti-TPO positivas não

tratadas, que contrastou com um número de abortamentos muito inferior e semelhante entre grávidas anti-TPO negativas (2,4%) e grávidas anti-TPO positivas tratadas (3,5%). Além disso, ocorreram 22,4% de partos pré-termo entre o grupo anti-TPO positivo não tratado e 8,2% e 7% nos grupos anti-TPO negativo e anti-TPO positivo tratado, respectivamente. Observou-se ainda uma evolução para hipotiroidismo subclínico em cerca de 20% das mulheres anti-TPO positivas.

Vários estudos encontram também uma maior prevalência, estatisticamente significativa, de complicações obstétricas e fetais associadas a positividade para anticorpos anti-TPO.

Pop e colaboradores³⁷ demonstraram uma associação significativa entre os níveis elevados de anticorpos anti-TPO à 32ª semana de gestação, com função tiroideia normal, e alterações no desenvolvimento intelectual dos descendentes aos cinco anos.

A positividade para anticorpos anti-TPO, associa-se a um maior risco de desenvolvimento de hipotiroidismo. A TSH deverá ser avaliada ao longo da gravidez. Estas grávidas têm ainda um risco elevado de tiroidite pós-parto (TPP).

TIROIDITE PÓS-PARTO

A TPP ocorre em 3,3 a 8,7% na Europa; tem-se verificado uma maior incidência no Reino Unido, ocorrendo em até 16% dos casos¹¹.

Depois do parto, as alterações imunológicas desaparecem lentamente (na maioria dos casos ao longo dos 12 meses após o parto) e há um retorno ao estado normal. A reactivação do sistema imune no período pós-parto desencadeia uma fase de destruição celular aguda, que caracteriza a tiroidite pós-parto (TPP). É durante os 3 a 9 meses depois do parto que a doença auto-imune da tiróide recidiva ou surge de novo^{38,39}.

A TPP caracteriza-se ainda pela presença de um bócio com infiltração linfocítica e anomalias nas células T circulantes^{38,39}.

Existe uma elevada correlação com a presença de anti-TPO na gravidez: grávidas anti-TPO positivas no 1º trimestre da gravidez apresentam um risco de TPP de cerca de 50%. Quando os anti-TPO ainda são positivos no 3º

trimestre, o risco de TPP aumenta para mais de 80%⁴⁰.

O aumento dos anticorpos antitiroideus inicia-se na 6ª semana do período pós-parto, com um pico máximo na 20ª semana. Os anti-TPO são mais prevalentes que os anticorpos anti-Tg. É rara a presença exclusiva de anticorpos anti-Tg^{41,42}.

Em cerca de um terço das doentes com TPP observa-se um padrão trifásico clássico de disfunção tiroideia. A lise celular inicial, com libertação de hormonas tiroideias (fase de tireotoxicose) dá lugar a uma fase de perda significativa de células (fase de hipotiroidismo) e, seguidamente ao crescimento celular e recuperação da função tiroideia. A fase de tireotoxicose inicia-se 1 a 6 meses após o parto e tem a duração de 1 a 2 meses. A fase de hipotiroidismo tem início 4 a 8 meses após o parto e dura 4 a 6 meses. Cerca de 80% das mulheres recuperam a função tiroideia no período de 1 ano⁴³. Não se sabe como é que o sistema imune readquire este equilíbrio, permitindo à tiróide recuperar a função após a TPP.

A tireotoxicose da TPP é, geralmente, ligeira e, por isso, raramente requer terapêutica, mas quando a doença é severa, deve tratar-se com beta-bloqueadores. O uso de antitiroideus está contra-indicado uma vez que não há excesso de produção de hormonas tiroideias. A curva de captação às 24 horas do Iodo123 pode ser usada, se a mulher não estiver a amamentar, para distinguir a TPP da doença de Graves pós-parto; a captação está diminuída (geralmente inferior a 5%) na TPP e elevada na doença de Graves⁴³.

O tratamento da fase hipotiroideia pode não ser necessário. Na doente assintomática, com TSH < 10 µU/ml, o tratamento pode ser dispensado. Deverá ser feita uma reavaliação da TSH em 4 a 8 semanas. Na doença sintomática está indicado o tratamento com levotiroxina¹¹. Seis a 10 meses após o início do tratamento, a levotiroxina deve ser suspensa, para verificar se a função tiroideia normalizou⁴³.

A probabilidade de recorrência em gravidezes subsequentes é muito elevada, rondando os 70%^{44,45}.

Estudos a longo prazo demonstram que, em aproximadamente 25 a 50% das mulheres com TPP, pode surgir hipotiroidismo permanente no intervalo de 5 a 7 anos após o parto^{44,45}.

Deste modo, deve ser feito o rastreio anual com doseamento da TSH. Os factores associados ao desenvolvimento de hipotiroidismo crónico são a presença de títulos elevados de anticorpos anti-TPO na fase inicial da gravidez, a gravidade do hipotiroidismo pós-parto, a multiparidade e a história prévia de abortamentos espontâneos⁴⁶.

A TPP parece estar associada a uma maior incidência de depressão pós-parto: 38 a 53% das mulheres com TPP podem ter depressão não psicótica *versus* 10%, numa população não seleccionada^{38,47}. Contudo, não há evidência suficiente de associação entre depressão pós-parto e TPP ou auto-imunidade tiroideia. No entanto, e porque o hipotiroidismo é uma causa de depressão reversível, deve fazer-se o rastreio de hipotiroidismo na presença de depressão pós-parto¹¹.

Actualmente não há dados suficientes que suportem o rastreio universal da TPP. No entanto, além de estar indicado quando há antecedentes de TPP, deve ainda realizar-se quando há história de anti-TPO positivos na gravidez e em diabéticas tipo 1, população em que a prevalência da TPP é três vezes maior que na população geral. Nas duas últimas situações a TSH deve ser doseada 3-6 meses após o parto.

RASTREIO

Foram recentemente publicadas pela Endocrine Society, directrizes para a disfunção tiroideia durante a gravidez e no pós-parto¹¹. Segundo estas directrizes, constituem indicações para o rastreio de disfunção tiroideia na gravidez as situações de alto risco descritas na tabela 1.

TABELA 1 – Indicações para o rastreio de disfunção tiroideia na gravidez

História pessoal de hipotiroidismo, hipertiroidismo, TPP ou lobectomia
História familiar de doença tiroideia
Bócio
Anticorpos antitiroideus positivos
Sinais ou sintomas sugestivos de disfunção, incluindo anemia, colesterol elevado e hiponatrémia
Diabetes tipo 1 ou outras doenças auto-imunes
História de irradiação da cabeça ou pescoço
História de infertilidade, abortamentos ou parto pré-termo

Adaptado de Abalovich e colaboradores. Disfunção tiroideia na gravidez e pós-parto: Directrizes para a prática clínica da Endocrine Society.

A identificação de grávidas de alto risco deve realizar-se: antes da gravidez (quando possível), na 1ª visita pré-natal ou assim que se conheça o diagnóstico de gravidez.

Os principais candidatos para testes de rastreio são a TSH e os anti-TPO. O momento ideal para se fazer o rastreio não está determinado. As alterações do título de anti-TPO durante a gravidez, a supressão fisiológica normal da TSH em 20% das mulheres grávidas no final do primeiro trimestre e o facto de o cérebro fetal ser dependente da T4 materna desde a concepção contribuem para a existência dessa incerteza; na altura em que o teste é geralmente possível (1ª visita: ~14 semanas de gestação), já pode ter ocorrido dano cerebral^{11,33}.

Embora se reconheça uma associação positiva entre a presença de anticorpos antitiroideus e abortamento e parto pré-termo, não há evidência suficiente que justifique o rastreio universal de auto-imunidade, nem do tratamento desta situação. Até à data, apenas um estudo prospectivo randomizado de intervenção demonstrou a diminuição no número de perdas fetais em grávidas com anticorpos positivos tratadas³⁶.

O *Controlled Antenatal Thyroid Screening*³³ é um estudo prospectivo randomizado, duplamente cego e de larga escala, que ainda está em desenvolvimento e que tem como objectivo determinar se se justifica o rastreio precoce da disfunção tiroideia na gravidez. Dados preliminares sugerem que a utilização de dois parâmetros (T4 livre e TSH) resulta em dois grupos de anormalidades que se pensa estarem associados a fenómenos etiológicos distintos. Cerca de 50% apresentam elevação da TSH, com muito poucos casos associados a diminuição da T4 livre; neste grupo a presença de anticorpos antitiroideus é a anormalidade predominante. A outra metade apresenta diminuição da T4 livre, com níveis de TSH normais; neste grupo a etiologia não é clara, mas pode estar relacionada com défice de iodo. Prevê-se que os resultados serão de grande importância no desenvolvimento de directrizes de rastreio.

CONCLUSÕES

Durante a gravidez assistimos a um conjunto de alterações bioquímicas adaptativas que exigem precaução na interpretação dos

níveis hormonais. Cada laboratório deverá apresentar valores de referência específicos para cada trimestre. A doença auto-imune e o hipotireoidismo são as intercorrências mais frequentes. A clínica e os dados bioquímicos permitem, geralmente, clarificar o diagnóstico.

A frequência da doença tiroideia na gravidez e as morbidades/sequelas significativas que se lhe associam justificam, certamente, um rastreio mais alargado desta população. Espera-se que novos resultados contribuam para o esclarecimento da importância do tratamento da patologia auto-imune eutiroideia na gravidez, assim como, da necessidade de um rastreio universal de disfunção tiroideia nesta condição.

BIBLIOGRAFIA

1. Medina JL, Neves C, Magalhães A, Pereira-Monteiro L, Marques L. Doenças da tireóide na grávida. *Acta Med Port* 2002; 15: 211-220.
2. Pereiras C, Horta C. Gravidez e tireóide. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 329-331.
3. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin N Am* 1991; 75: 121.
4. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obst and Gynec* 1997; 40(1): 3-15.
5. Glinoe D, DeNayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
6. Hershman J. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumours. *Thyroid* 1999; 9(7): 653-657.
7. Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In Braverman L, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text* 8th edition.
8. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999; 9(7): 631-635.
9. Romano R, Janini EA, Pepe M, et al. The effects of iodo profilaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 482.
10. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In *The Thyroid and its Diseases*, Cap 14, versão online, ver 2001.
11. Abalovich M, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): s1-s47.
12. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Miranda A, Ribeiro M, Jácome de Castro J, Carrilho F, Reguengo H, Borges F. Iodine intake in portuguese pregnant women. Preliminary results. *European Thyroid Association Abstracts* 2007; P128.
13. Fisher DA. fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obst and Gynec* 1997; 40(1): 6-31.
14. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In *thyroid disease manager* (chap. 14), October 2004.
15. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*, 2006.
16. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15: 60.
17. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351.
18. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-35.
19. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 353-358.
20. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161.
21. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149.
22. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
23. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 282-288.
24. Soldin OP, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; 14: 1084-1090.
25. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.

26. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-2359.
27. Burrow GN, Golden LH. Maternal thyrotoxicosis. *Endotext.com* 2002, Chapter 1 Section 5: 1-15.
28. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-1043.
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
30. Mckenzie JM, Zakarija M. fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-159.
31. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387.
32. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-33.
33. Demers LM, Spencer CA.
34. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58: 449-452.
35. Prummel, MF, Wiersinga, WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 751.
36. Amino N, et al. *Thyroid* 1999; 9: 705-713.
37. Negro, R, Formoso, G, Mangueri, T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587.
38. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-3566.
39. Adams KM, Nelson JL. *JAMA* 2004; 291: 1127-1131.
40. Ando T, Davies TF. *JCEM* 2003; 88: 2965-2971.
41. Muller AF, et al. *Endocrine Review* 2001; 22(5): 605-630.
42. Hayslip CC, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 203-209.
43. Hall R. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 137-155.
44. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655.
45. Premawardhana LD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 71-75.
46. Lazarus JH, et al. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 305-308.
47. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 90-101.
48. Ando T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3315-3320.

Transplante de células dos ilhéus pancreáticos – O estado da arte

Selma B. Souto¹, Daniel Carvalho Braga², José Luís Medina³

¹ Internista Complementar de Endocrinologia. Hospital de S. João; ² Assistente Graduado de Endocrinologia. Hospital de S. João; ³ Director do serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Faculdade do Porto

Correspondência:

Dra. Selma Souto › Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto
E-mail: selmasouto@yahoo.com

RESUMO

A Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que afecta mais de 200 milhões de pessoas. A terapêutica de sobrevivência para a DM tipo 1 consiste na injeção diária de insulina subcutânea. Uma alternativa a esta terapêutica é o transplante de ilhéus pancreáticos, com melhoria da qualidade de vida dos doentes. Estudos recentes revelaram que 7 doentes com DM 1 com história de hipoglicemia severa e instabilidade metabólica, submetidos a transplante de ilhéus mantiveram-se insulino-independentes durante 1 ano após a transplantação. Desde a divulgação destes estudos, o transplante de ilhéus avançou consideravelmente, tendo sido já realizados transplantes de ilhéus após transplante de rim, transplante usando ilhéus de dadores cadavéricos, de dador único e de dador vivo. Não obstante, na sequência dos resultados altamente promissores obtidos em estudos posteriores, parece ser necessário aperfeiçoar as técnicas de isolamento de células insulares e desenvolver drogas imunossupressoras mais seguras para otimizar os resultados da transplantação.

PALAVRAS-CHAVE

Isolamento de ilhéus; Transplante de ilhéus; Protocolo de Edmonton.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a disturbance affecting more than 200 millions of people worldwide. The surveillance for DM type 1 consists of daily insulin subcutaneous administration. A suitable alternative would be the pancreatic islets transplantation, with enhanced life quality of patients. Recent studies revealed that 7 patients with DM type 1 with severe hypoglycaemic history and metabolic unbalance, submitted to islets transplantation remained insulin-independent over 1 year after transplantation. Since publication of such studies, islet transplantation methodology has developed considerably, having already been performed islet transplantation after kidney transplantation, transplants using islet from cadaver donors, from single donor and from alive donor. Nonetheless, according to promising results obtained, it seems necessary to improve islet cells isolation techniques and to develop safer immunosuppressive drugs in order to optimize the results of transplantation.

KEY-WORDS

Islet isolation; Islet Transplantation; Edmonton protocol.

INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que afecta mais de 200 milhões de pessoas em todo o Mundo¹, estimando-se cerca

de 366 milhões de diabéticos em 2030². Historicamente, a DM era considerada uma doença aguda fatal, que culminava no coma hiperglicémico. No entanto, com a descoberta da insulina e a sua utilização terapêutica há cerca

de 80 anos, tornou-se numa doença crónica, na qual os doentes podem esperar uma vida longa, enfrentando não obstante as complicações a longo prazo³.

A DM tipo 1 representa um desafio terapêutico e permanece uma grande responsabilidade para o doente e para a família. Actualmente, a terapêutica de sobrevivência para estes doentes consiste na injeção diária de insulina subcutânea (s.c.). O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) refere que a terapia intensiva com insulina melhora a hemoglobina glicosilada (HbA1c) e protege das complicações⁴, mas verifica-se que este controlo glicémico apertado aumenta o risco de eventos hipoglicémicos sérios, incluindo convulsões e coma. Cerca de 10% dos doentes são extremamente sensíveis à insulina, tendo elevado risco de neuroglicopenia e, à medida que perdem a capacidade de reconhecer a hipoglicemia, os episódios podem ser difíceis de controlar³.

As estratégias alternativas à insulino-terapia s.c. incluem a insulina inalada, as bombas infusoras, o transplante total ou segmentar de pâncreas e, mais recentemente, a transplantação de ilhéus pancreáticos³. O transplante de pâncreas pode curar a DM tipo 1. No entanto, devido às co-morbilidades, este não pode ser aplicado a todos os doentes. O transplante de ilhéus pancreáticos pode, por isso, ser considerado uma alternativa promissora, uma vez que evita a cirurgia, a anestesia geral e as complicações relacionadas com a função exócrina⁵.

HISTÓRIA DO TRANSPLANTE DE ILHÉUS

A primeira referência a transplante de ilhéus pancreáticos reporta a Dezembro de 1893, vinte e oito anos antes da descoberta da insulina. Williams e Harsant, em Bristol, Reino Unido, transplantaram porções de pâncreas de carneiro, por via s.c., num jovem de 15 anos em cetoacidose diabética e, apesar de se ter verificado melhoria no seu controlo glicémico, o jovem que não estava imunossuprimido faleceu três dias após o transplante^{3,6}.

A grande evolução na terapêutica da DM 1 foi em 1920, com a descoberta da insulina, por Banting e Best, em Toronto^{7,8}. O passo seguinte na terapêutica foi a realização do primeiro

transplante de pâncreas, na Universidade do Minnesota, em 1966, por Kelly e Lillehei⁹. Os resultados foram no entanto catastróficos, tendo-se obtido uma taxa de mortalidade de 60%, com menos de 3% de transplantes funcionais ao fim de 1 ano. A falência do processo de transplante estaria relacionada com altas doses de corticoterapia usadas no regime imunossupressor e com o risco elevado de infecções oportunistas^{10,11}. No entanto, os avanços na técnica cirúrgica, na imunossupressão, na profilaxia antiviral e na monitorização pós-transplante, tiveram impacto na redução da morbi-mortalidade associadas ao procedimento^{12,13}.

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na transplantação apenas da porção endócrina do pâncreas⁶. Em 1967, Lacy e colaboradores deram um grande contributo para o início da transplantação de ilhéus, conseguindo distender o ducto pancreático com uma solução salina, seguido de digestão enzimática do pâncreas com colagenase, descobrindo que os ilhéus poderiam ser separados do tecido acinar digerido com base na sua densidade diferencial¹⁴. O mesmo grupo fez o primeiro transplante de ilhéus em ratos em 1972¹⁵. No ano seguinte, Reckard e Barker conseguiram pela primeira vez curar a DM induzida quimicamente em ratos, através da transplantação de um grande número de ilhéus na cavidade peritoneal¹⁶. Kemp e colaboradores foram os primeiros a desenvolver o local intraportal para implantação dos ilhéus, que actualmente permanece como sendo o mais favorável, e o único com sucesso clínico¹⁷.

Em 1980, um grupo de investigadores do Minnesota efectuou auto-transplantação de ilhéus em doentes após pancreatectomia por pancreatite crónica, tendo verificado que, ao infundir mais de 300.000 ilhéus, a taxa de insulino-independência em 2 anos era de 70%^{18,19}. Dos 267 transplantes efectuados entre 1990 e 2000, apenas em 12,4% dos casos, os doentes ficaram insulino-independentes por períodos superiores a 1 semana e 8,2% superiores a 1 ano²⁰.

Os resultados obtidos com transplantes de ilhéus em humanos apresentaram-se desencorajadores até ao ano 2000, altura em que Shapiro e colaboradores publicaram um estudo realizado na Universidade de Alberta, Edmonton, no qual 7 doentes com DM 1 com história de hipoglicemia severa e instabilidade metabólica, foram

submetidos a transplante de ilhéus tendo-se mantido insulino-independentes durante 1 ano após a transplantação^{7,20}. A proposta de tratamento resultante deste estudo ficou conhecida como Protocolo de Edmonton²⁰.

Após a divulgação deste protocolo, a transplantação de ilhéus avançou consideravelmente, tendo sido já realizados transplantes usando ilhéus de doadores cadavéricos em Kyoto, em 2004, e de dador único e de dador vivo, no Estado do Minnesota e em Kyoto, respectivamente, em 2005³.

PROTOCOLO DE EDMONTON

Os 7 doentes transplantados pelo grupo de Shapiro receberam duas infusões de ilhéus de dois ou mais pâncreas de doadores em morte cerebral²⁰. Um dos doentes, o mais obeso, recebeu uma terceira infusão com ilhéus de dois doadores. A segunda infusão foi realizada numa média de 29 dias após a primeira. A média do número total de ilhéus necessária para transplante foi de 11547 ± 1604 IE (equivalentes de ilhéus)/Kg de peso corporal. O volume médio infundido foi de $3,5 \pm 1,3$ mL, sem alterações significativas na pressão portal. Os doentes foram seguidos por um período médio de 11,9 meses, com um tempo médio de hospitalização de 2,3 dias.

Os resultados obtidos foram encorajadores, com redução das necessidades de insulina em todos os doentes após o primeiro transplante, tendo ficado insulino-independentes quando um número suficiente de ilhéus foi transplantado²⁰. Obteve-se ainda normalização da HbA1c e diminuição significativa da amplitude média das excursões glicémicas (MAGE) (198 ± 32 mg/dL antes da transplantação para 119 ± 37 mg/dL após a primeira infusão e 51 ± 30 mg/dL após atingir a insulino-independência). No entanto, o doente que recebeu menor número de ilhéus necessitou de 4 a 10 Ui de insulina por dia, em quatro ocasiões por motivo de doença, e um outro necessitou por igual motivo um suplemento de 7 Ui de insulina, igualmente por motivo de doença. Nenhum dos doentes manifestou novos episódios de hipoglicemia, apresentando por isso mudanças significativas na sua qualidade de vida. Em todos os doentes a concentração de peptídeo C era indetectável

antes da transplantação, e três a seis meses após o procedimento, todos apresentavam níveis plasmáticos de peptídeo C doseáveis, não tendo sofrido diminuição da sua concentração durante o seguimento. Não houve alterações significativas nos testes de função hepática e não foram constatados casos de trombose portal. Não houve episódios de rejeição celular aguda e nenhum dos doentes faleceu.

Foram ainda analisados os anticorpos (Ac's) anti-insulina, anti-ilhéus 512 e anti-GAD antes e depois do transplante, verificando-se que a concentração média dos Ac's anti-insulina diminuiu (de $0,26 \pm 0,06$ UI para $0,07 \pm 0,03$ UI) e que os Ac's anti-GAD foram indetectáveis antes e depois do transplante²⁰. Um dos 4 doentes, em que se obteve o resultado dos Ac's anti-ilhéus 512, apresentava positividade antes e depois do transplante. Os testes de tolerância à glicose oral, realizados após a insulino-independência verificaram que em nenhum dos casos havia critérios de DM (segundo a ADA – *American Diabetes Association*) após transplante.

Nos dois primeiros procedimentos realizados, houve hemorragia moderada no local de punção transhepática, com necessidade de suporte transfusional, tendo sido evitada nos seguintes pela redução da dose de heparina intraportal²⁰. Todos os doentes tiveram úlceras superficiais da mucosa oral. Não houve casos de citopenia, nem aumentos significativos da concentração lipídica ou da creatinina durante o seguimento. Não obstante, não houve seguimento suficiente para avaliar as complicações secundárias da diabetes.

Com base neste estudo foi criado o Protocolo de Edmonton para a transplantação de ilhéus pancreáticos, o qual apresenta os seguintes elementos-chave:

- I. Selecção de doentes com DM tipo 1 há mais de 5 anos, com níveis de peptídeo C estimulado negativo, que sofram de hipoglicemias severas recorrentes ou DM lábil ou instável²⁰;
- II. Dadores de pâncreas em morte cerebral, com preservação do órgão numa solução fria da Universidade de Wisconsin (UW) com mínimo tempo de conservação²¹;
- III. Isolamento de ilhéus pancreáticos:
 - Infusão de colagenase no ducto pancreático principal com método de controlo da pressão²¹;

- Digestão do pâncreas usando o sistema Ricordi²¹;
- Purificação dos ilhéus mediante a técnica de separação sobre Ficoll, num processador de células COBE 2991^{20,21};
- Remoção de xenoproteínas no processo de isolamento, usando albumina humana^{3,21};

IV. Transplantação imediata dos ilhéus isolados por infusão simples por acção da gravidade²¹; com um mínimo de 10000 IE/kg de peso corporal administrado a cada doente, em 2 ou 3 infusões sequenciais^{3,20}.

V. Regime imunossupressor livre de corticosteróides consistindo da indução com dacluzimab (anticorpo monoclonal – CD25 mAb) em associação a sirolimus e baixa dose de tacrolimus^{3,7,20}.

Cerca de 9 meses após a divulgação do Protocolo de Edmonton, este grupo ampliou a amostra para 12 doentes DM tipo 1, com um seguimento médio de 10 meses⁷. Todos os doentes recuperaram a insulino-secreção e tiveram redução da HbA1c. Dos 12 doentes, 5 apresentaram melhoria da intolerância à glicose e 3 tiveram DM pós transplante, com necessidade de antidiabéticos orais ou uma baixa dose de insulina. Em 11 dos 12 doentes a insulinoindpendência ocorreu após 8000 EI/Kg de peso terem sido transplantados. Nenhum doente morreu e o sucesso na obtenção de glicose em jejum normal foi de 80% 1 ano após a transplantação⁷.

PROGRESSOS APÓS PROTOCOLO DE EDMONTON

Desde que o Protocolo de Edmonton foi divulgado, a transplantação de ilhéus pancreáticos avançou consideravelmente, com a realização de transplante combinado de ilhéus e de rim, de transplante de ilhéus pancreáticos após transplante renal, e de transplante usando dadores cadavéricos, dadores únicos e dadores vivos.

TRANSPLANTE DE ILHÉUS APÓS TRANSPLANTE RENAL E TRANSPLANTE COMBINADO DE ILHÉUS E RIM

A DM tipo 1 pode conduzir a insuficiência renal terminal com necessidade de transplante renal, sendo nestes casos de ponderar a realização de transplante combinado de pâncreas e de rim. Quando existe contra-indicação para este transplante, uma alternativa aceitável é o transplante combinado de ilhéus e de rim²². Por sua vez, os doentes já submetidos a transplante renal são bons candidatos a transplante de ilhéus, no sentido de obter um melhor controlo glicémico e prolongar a sobrevida do enxerto renal existente.

Bertuzzi e colaboradores transplantaram ilhéus em 15 doentes DM tipo 1 com enxerto renal e sob imunossupressão com corticóides e ciclosporina²³. Após o transplante, os doentes alteraram o regime imunossupressor para globulina anti-linfocitária, ciclosporina, micofenolato de mofetil e metilprednisolona, tendo verificado aumento do peptídeo C, redução para metade das necessidades de insulina, insulinoindpendência durante 1 ano (em 10 doentes) e HbA1c < 6,2%.

Em 2006 foi publicado um estudo por Toso e colaboradores, o qual avaliou a eficácia e a segurança da utilização do regime imunossupressor do Protocolo de Edmonton em receptores de ilhéus após transplante renal²². Foram transplantados 8 doentes diabéticos tipo 1, com peptídeo C negativo e enxerto renal funcionante, todos com complicações da diabetes, dos quais 5 doentes com mau controlo glicémico e hipoglicemias não reconhecidas. As necessidades de insulina antes do transplante eram de 0,52±0,1 U/Kg de peso corporal e a HbA1c 7,7±0,6%. O tempo médio entre o transplante renal e a primeira infusão dos ilhéus foi de 9,8±7,3 anos.

Assim que os doentes eram inscritos na lista de espera para transplante de ilhéus, iniciava-se a redução da corticoterapia e a transplantação só era considerada em doentes a fazer ≤ 5 mg de prednisona^{20,22}. Em 2 doentes, iniciou-se a redução da corticoterapia antes do transplante que apenas foi suspensa 3,5 e 4,5 meses após a infusão de ilhéus. Os restantes 9 doentes encontravam-se sem corticoterapia no momento da transplantação. Após o transplante foram submetidos a imunossupressão com sirolimus,

tacrolimus e dacluzimab. Verificou-se insulino-independência em todos os doentes, dos quais 5 se mantiveram insulino-independentes 11 a 34 meses após transplantação, com valores de HbA1c e MAGE normais. Um doente re-iniciou insulino-terapia aos 19,5 meses, embora tenha mantido bom controlo glicémico (HbA1c < 6,5%) e peptídeo C positivo. Dois doentes mantiveram-se insulino-independentes por 3 e 10 meses, e perderam a função dos ilhéus aos 5 e 4 meses após o transplante, demonstrada pela ausência de peptídeo C²². Os valores de anticorpos anti-GAD, anti-insulina e anti-ilhéus permaneceram estáveis, quando comparados com os valores pré-transplante, excepto um aumento do anticorpo anti-GAD em 3 doentes, os quais se mantiveram insulino-independentes²².

Relativamente à função renal, verificou-se que a *clearance* da creatinina se manteve estável, excepto num doente que já apresentava um valor < 50 mL/min antes do transplante²². Um dos doentes manifestou rejeição humoral, tendo de ser tratado com imunoglobulina e.v. em altas doses, com normalização posterior da função renal.

Neste estudo houve vários efeitos secundários severos, nomeadamente hemorragia após acesso portal percutâneo, pneumonia severa atribuída à toxicidade do sirolimus, perda do enxerto renal após descontinuação da imunossupressão, rejeição humoral reversível do rim e febre de origem desconhecida²². Houve um caso de rejeição em um doente que tinha efectuado corticoterapia por vários anos antes do transplante de ilhéus, sendo preferível nestes casos, manter uma dose baixa de corticoterapia no tratamento imunossupressor. Outros efeitos secundários foram as complicações infecciosas (e.g. infecções urinárias, respiratórias, micose vaginal e infecção anal por herpes simples), hematológicas (e.g. trombocitopenia, anemia, leucopenia), e outras complicações, como úlceras da mucosa oral, edema periférico, diarreia, rash e poliartrite. Dos 7 doentes medicados com estatinas, 4 manifestaram um aumento do colesterol sérico, com necessidade de intensificação terapêutica, e em 2 doentes houve necessidade de aumentar a dose de anti-hipertensor.

Toso e colaboradores propuseram os seguintes critérios de inclusão para o transplante de ilhéus após transplante de rim²²:

- I. *clearance* de creatinina >50 mL/min
- II. proteinúria <0,5 g/dia
- III. necessidades de insulina <0,7 U/Kg/dia
- IV. IMC <27 Kg/m²
- V. peso <80 Kg e <75 Kg para homens e mulheres, respectivamente.

Neste estudo, 3 doentes não apresentavam estes critérios, 1 tinha *clearance* de creatinina < 50 mL/min, tendo perdido a função do enxerto de ilhéus aos 5 meses, e 2 doentes apresentavam necessidade diária de insulina suplementar, tendo um destes perdido a função do enxerto aos 4 meses²². Estes autores concluíram que a imunossupressão usada estava associada a efeitos secundários significativos, e que apenas os doentes com função estável do enxerto renal poderiam ser submetidos a esse tratamento. No entanto, a razão risco/benefício não está ainda estabelecida, sendo necessária a realização de mais estudos, utilizando um número estatisticamente significativo de doentes.

TRANSPLANTE DE ILHÉUS PANCREÁTICOS DE DADORES CADAVERÍCOS

Uma das possibilidades para ultrapassar a escassez de pâncreas para isolamento de ilhéus é o recurso ao uso de pâncreas de doadores cadavéricos, e não apenas de doadores em morte cerebral^{5,24-26}. Não obstante, encontram-se publicados poucos estudos sobre a utilização de pâncreas de cadáveres.

No Japão, os doadores de pâncreas limitam-se a doadores cadavéricos ou doadores vivos, sendo ilegal o uso de pâncreas de doadores em morte cerebral^{24,25,27}. Por este motivo, foram feitas modificações ao método de isolamento de Ricordi, de modo a melhorar o isolamento de ilhéus de doadores cadavéricos, sendo este procedimento actualmente denominado de método de isolamento de ilhéus de Kyoto^{25,26}.

No método de isolamento de ilhéus de Kyoto, é efectuada a colheita do pâncreas do cadáver mediante uma técnica de arrefecimento rápido, reduzindo o tempo de isquemia a quente^{5,21,24-26}. Imediatamente após a colheita, faz-se a infusão de solução ET-Kyoto no ducto pancreático^{5,21,25}. A esta solução é adicionado um inibidor da tripsina, i.e. o ulinastatin^{5,21,26}. Em seguida, o pâncreas é colocado numa solução conservante usando o método de dupla

camada modificado (solução ET-Kyoto/PFC oxigenado) para o transporte até ao laboratório de isolamento^{5,21,25}. Posteriormente, efectua-se a digestão pancreática com colagenase, contendo inibidor da tripsina num sistema automático de isolamento de ilhéus. Na purificação usa-se o iodixanol em vez de Ficoll, devido ao baixo nível de endotoxina e baixa viscosidade, sendo menos agressivo para os ilhéus^{5,21}.

Na Universidade de Alberta, Edmonton, foi demonstrado que o isolamento de ilhéus era superior quando se usava um inibidor da tripsina (ulínastatin), principalmente se o pâncreas fosse preservado por um período longo⁵. No entanto, o ulínastatin não se manifestou eficaz no isolamento de ilhéus de dadores cadavéricos com o método de isolamento de Ricordi.

O primeiro transplante de ilhéus de dadores cadavéricos em humanos no Japão foi realizado em 2004⁵. Nagata e colaboradores isolaram os ilhéus pancreáticos, seguindo-se o transplante em 4 doentes que cumpriam os critérios do Protocolo de Edmonton. Em todos os casos verificou-se a redução das necessidades de insulina ($0,6 \pm 0,1$ U/Kg para $0,3 \pm 0,1$ U/Kg) e da HbA1c ($8,0 \pm 0,4\%$ para $5,1 \pm 0,2\%$)²⁴.

Estudos que compararam a produção e a viabilidade entre ilhéus de dadores cadavéricos e de dadores em morte cerebral, demonstraram que a quantidade e a qualidade de ilhéus de dadores cadavéricos era aceitável²⁸. A produção foi 12,6% superior à de dadores em morte cerebral, com viabilidade comparável.

TRANSPLANTE DE ILHÉUS PANCREÁTICOS DE DADOR ÚNICO

A insulino-independência pode obter-se realizando-se transplante de ilhéus de dador único cadavérico²⁷.

Na Universidade do Minnesota foi demonstrado que se poderiam usar ilhéus de dador único, sendo necessários alguns cuidados, nomeadamente, a exclusão de dadores com idade ≥ 50 anos, evitar a utilização de agentes tóxicos para os ilhéus durante o processamento, fazer a cultura dos ilhéus por um período de dois dias, iniciar um tratamento imunossupressor e anti-inflamatório pré-transplante, realizar insulino-terapia agressiva peri-transplante, e minimizar a exposição a inibidores da calcineurina²⁹.

Se durante o período de cultura dos ilhéus,

o doente estiver a fazer imunossupressão e anti-inflamatórios minimiza-se o problema da redução da produção dos ilhéus que está habitualmente associado à cultura³⁰. A utilização de dador único apresenta ainda a vantagem de aumentar a segurança e reduzir os custos associados ao procedimento.

Relativamente à idade do dador, sabe-se que os ilhéus de dadores mais velhos são menos funcionais; em contrapartida, o isolamento em dadores novos é, no entanto, mais difícil. Porém, se um número suficiente de ilhéus for isolado de dadores mais novos podem obter-se ilhéus de elevada qualidade. Para evitar toxicidade dos ilhéus, utiliza-se iodixanol na purificação, tal como acontece no método de Kyoto.

TRANSPLANTE DE ILHÉUS PANCREÁTICOS DE DADOR VIVO

A transplantação de ilhéus a partir de um dador vivo apresenta a vantagem do pâncreas não ter ainda sofrido acção de citocinas, o que acontece quando ocorre morte cerebral^{5,27}. Por outro lado, pode estimar-se previamente a qualidade dos ilhéus avaliando a capacidade dos mesmos secretarem insulina. Uma outra vantagem reside na possibilidade de se iniciar a imunossupressão antes do transplante.

Para obter o órgão, o dador é submetido a pancreatectomia distal, com posterior isolamento de ilhéus a partir da cauda do pâncreas, e infusão dos mesmos no receptor⁵.

Na Universidade do Minnesota verificaram-se complicações em 3 a 5% dos dadores vivos, designadamente, fístula pancreática, hemorragia e pancreatite⁵. Um outro factor de risco inerente diz respeito ao possível desenvolvimento de DM no dador, o que pode acontecer quando mais de 50% do pâncreas é removido. Este risco pode ser reduzido consideravelmente se o dador não for obeso, se tiver Ac's anti-ilhéus negativos e PTGO normal. No entanto, estas precauções não eliminam por completo este risco.

O primeiro transplante de ilhéus de dador vivo, ocorreu em 2005, em Kyoto, tendo sido realizado num doente com DM instável e com episódios de hipoglicemias severas não reconhecidas, a fazer insulino-terapia intensiva^{26,31}. O dador foi a mãe que, previamente ao transplante, apresentava concentrações de glicose e de insulina na PTGO normais, com HbA1c de

5%, sem outros familiares com DM, e uma TAC abdominal que revelou pâncreas com anatomia normal^{5,31}. O receptor iniciou sirolimus e tacrolimus uma semana antes do transplante, no sentido de se obterem concentrações sanguíneas adequadas de imunossupressores no momento da infusão. Para colheita do pâncreas, o dador foi submetido a laparotomia com pancreatectomia distal e esplenectomia, e foram isolados mais de 408114 IE, os quais foram transplantados imediatamente. O dador não teve intercorrências no pós-operatório.

O receptor ficou insulino-independente 22 dias após o transplante por um período superior a 3 meses, o peptídeo C foi positivo, não ocorreram mais episódios de hipoglicemia^{5,31}, e a HbA1c desceu (9,9% para 6,2%)⁵.

O primeiro transplante de ilhéus de dador vivo revelou informações importantes, em particular, que o pâncreas de um dador vivo fornece ilhéus suficientes para curar a diabetes. No presente caso, cerca de 400000 IE foram transplantados e a produção dos ilhéus foi semelhante à obtida a partir de ilhéus de dadores cadavéricos ou em morte cerebral⁵.

Apesar das vantagens inerentes à utilização de ilhéus de dadores vivos, nas sociedades nas quais a transplantação de órgãos cadavéricos for possível, o uso de dadores vivos é difícil de justificar²⁷.

Yamada e colaboradores criaram o índice SUITO (*Secretary Units of Islets Transplant Object*) para estimar o número de ilhéus enxertados³⁰. Este parâmetro é calculado pela seguinte fórmula:

$$SUITO\ index = \left[\frac{\text{peptídeo C jejum [ng/dL]}}{\text{glicose jejum [mg/dL]}} - 63 \right] \times 1500$$

Num indivíduo saudável, o índice de SUITO de 100 reflecte a função das células beta pancreáticas de 100%. Se o peptídeo C for 0,8 ng/mL e a glicose 103 mg/dL, o índice de SUITO é 30, significando que o receptor apresenta 30% de ilhéus funcionais, em comparação com um indivíduo saudável. Para receptores de ilhéus de dador vivo, este parâmetro foi 40 e de dador cadavérico foi 30.

O índice de SUITO apresentou-se significativamente mais baixo em receptores de ilhéus de dadores cadavéricos submetidos a cultura, do que em receptores de ilhéus frescos. Para a

insulino-independência é necessário um valor de índice de SUITO superior a 25³⁰.

INDICAÇÕES ACTUAIS

Actualmente, a transplantação de ilhéus pancreáticos está indicada em doentes com DM tipo 1 instável, e em diabéticos tipo 1 após transplantação renal quando contra-indicado o transplante segmentar ou total de pâncreas. Nesta secção, são apresentadas as indicações e as contra-indicações, retiradas do *Consortium 2006 do Clinical Islet Transplantation (CIT Trial Consortium, NIH 2006)*³², para o transplante de ilhéus nas duas situações clínicas acima referidas.

TRANSPLANTE NA DM TIPO 1 INSTÁVEL OU LÁBIL

Indicações:

- Sexo feminino ou masculino, entre 18-65 anos
- DM tipo 1
 - Diagnosticada < 40 anos
 - Insulino-dependência ≥ 5 anos
- Estimulação de peptídeo C negativa (<0,3 ng/ml)
- Tratamento diabético intensivo
 - Avaliação da glicemia capilar ≥ 3 vezes/dia
 - ≥ 3 injeções de insulina/dia ou uso de bomba infusora
 - Seguido por endocrinologista com ≥ 3 avaliações nos últimos 12 meses
- Um ou mais eventos hipoglicémicos severos nos últimos 3 anos, requerendo assistência de terceiros e com glicemia < 54 mg/dl ou necessidade de administração de hidratos de carbono orais, glucagon ou glicose e.v.
- Redução dos sintomas de hipoglicemia
 - Score de Clarke ≥ 4 e score HYPO ≥ percentil 90 (≥ 1047) nos últimos 6 meses (ou)
- Labilidade glicémica marcada
 - Índice de labilidade glicémica (LI) ≥ percentil 90 (≥ 433) nos últimos 6 meses

Contra-indicações:

- TFG <70 (mulher) e < 80 (homem) ml/minuto/1,73 m²
- Presença ou história de macroalbuminúria (> 300 mg/g)

- Actividade da renina plasmática > 20%
- Mulheres que desejem engravidar, grávidas ou em amamentação
- Homens que desejem procriar
- Infecção activa, incluindo HBV, HCV, HIV, TB
- EBV negativo
- Infecção invasiva por *Aspergillus* no último ano
- Qualquer história de malignidade, excepto carcinoma escamoso ou de células basais da pele completamente excisado
- Alcoolismo ou abuso de drogas

TRANSPLANTE DE ILHÉUS APÓS TRANSPLANTE RENAL

Indicações:

- Sexo feminino ou masculino, entre 18 – 65 anos
- ≥ 3 meses e < 27 meses após transplante renal
- DM tipo 1
 - Diagnosticada < 40 anos
 - Insulino-dependência ≥ 5 anos
- Estimulação do peptideo C negativa
- Função renal estável (sem rejeição nos 3 meses antes do transplante de ilhéus)
- Tratamento médico *standard* pelo menos 4 meses sob o cuidado de um endocrinologista
 - Ao final de 4 meses HbA1c ≥ 7,0 ou HbA1c < 7,0 e redução da capacidade de prever hipoglicemia (*score* Clarke ≥ 4) e ter pelo menos 1 episódio de hipoglicemia severa a receber tratamento médico *standard*.

Contra-indicações:

- Hemoglobina abaixo do valor normal, linfopenia (<1.000/μL), neutropenia (<1.500/μL) ou trombocitopenia (<100.000/μL)
- Coagulopatia
 - Deficiência do factor V de Leiden
 - Necessidade de tratamento anticoagulante
 - INR > 1,5
- Doença cardíaca severa (Enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses)
- Testes de função hepática persistentemente elevados (AST, ALT, fosfatase alcalina ou bilirrubinas > 1,5 vezes o normal)

- Coledocolitíase sintomática, Pancreatite, Úlcera péptica
- Distúrbios gastrintestinais interferindo na absorção da medicação oral
- Retinopatia proliferativa não tratada

No “score HYPO” (*composite hypoglycaemic score*), que se baseia nos eventos que o doente é capaz de identificar, a pontuação mais elevada é atribuída com base nos sintomas neuroglicopépicos comparativamente com os sintomas autonómicos^{3,4, 31}. A “labilidade glicémica” é uma outra terminologia com definições múltiplas. São encontrados na literatura vários outros sistemas de *score*, incluindo o *M-value*, o MAGE (*mean amplitude of glycaemic excursions*), e o LI (*lability index*). O LI está mais relacionado do que o MAGE com a determinação de labilidade e serve melhor como escala quantitativa para a determinação do controlo glicémico em doentes transplantados de ilhéus.

SELECÇÃO DE DADORES

Para a selecção de dadores, os pâncreas são seleccionados inicialmente para transplante segmentar ou total, e só posteriormente poderão ser usados para transplante de ilhéus. Este procedimento deve-se ao facto de que, actualmente, o transplante de pâncreas é considerado uma opção terapêutica, enquanto que a transplantação de ilhéus ainda é vista como um procedimento experimental²¹. Os parâmetros relacionados com a qualidade dos pâncreas doados (e.g. IMC, idade) são factores importantes no sucesso do isolamento de ilhéus.

Os pâncreas de dadores obesos fornecem uma maior produção de ilhéus do que os de dadores magros. Estudos desenvolvidos no Estado do Minnesota e publicados em 2004, demonstraram que a produção de ilhéus de dadores com IMC >30 foi de 319129 EI, enquanto que os dadores com IMC <30 foi de 215753 EI. O primeiro apresentou, por isso, um maior sucesso no isolamento de ilhéus, definido como uma produção de ilhéus > 300.000 EI por pâncreas, e uma pureza > 50%²¹.

A idade do dador parece influenciar igualmente a produção e a função dos ilhéus transplantados^{21,33}. Foram efectuados estudos comparando dois grupos, um de idade ≤ 40

anos e outro > 40 anos. No primeiro grupo, a produção de ilhéus foi superior tanto após a digestão como após purificação (embora após purificação a diferença não tenha sido estatisticamente significativa). No entanto, usando o método de conservação com solução UW a percentagem de ilhéus aprisionados no tecido acinar apresentou-se superior no grupo mais novo, verificando-se que os ilhéus dos mais jovens são mais difíceis de separar do tecido acinar^{21,33}. Verificou-se ainda que a estimulação da secreção de insulina com glicose era significativamente maior no grupo mais novo. Estas descobertas sugerem que o uso de dadores jovens pode melhorar o transplante de dador único e, no caso de dadores mais velhos é necessária uma massa maior de ilhéus para estabelecer a insulino-independência³³.

Modificações no método de purificação dos ilhéus de dadores mais novos parecem poder recuperar os ilhéus aprisionados²¹. Para esse efeito, será necessário individualizar a densidade da solução de purificação de alta densidade para cada preparação de ilhéus. Se for possível conseguir recuperar os ilhéus do tecido acinar, a preparação de ilhéus de dadores jovens pode ser de elevada qualidade, tanto sob o ponto de vista funcional como em número de ilhéus²¹.

No que se refere à utilização de dadores cadavéricos, existem alguns critérios de exclusão, designadamente, a hipotensão prolongada com anormalidades bioquímicas, como a elevação da creatinina sérica superior a 50% do valor inicial, ou a elevação das transaminases em níveis duas vezes superior ao normal, e a necessidade de recorrer a vasopressores.

Quanto ao uso de pâncreas com pancreatite crónica, verifica-se resistência à acção da colagenase, com tempo de digestão prolongado, e grande quantidade de tecido não digerido, conduzindo a um isolamento pobre de ilhéus²¹.

ISOLAMENTO DOS ILHÉUS

Tradicionalmente, o pâncreas era preservado na solução UW. No entanto, parece que o melhor método para a sua conservação é o método de dupla camada, que consiste na adição de perfluorocarbono (PFC) oxigenado à solução UW^{21,34,35}. Como o PCF é lipofílico e de alta densidade, as duas soluções ficam

claramente separadas³⁵. Com este método, o enxerto é directamente oxigenado, produzindo continuamente ATP, permitindo desta forma manter a integridade celular^{21,34,35}. Consequentemente, a lesão de isquemia a quente e a frio é reduzida³⁴. Quando o pâncreas é preservado apenas com PFC a produção de ilhéus é maior quando comparada com o uso da solução UW⁸. Estudos experimentais de Brandhorst e colaboradores demonstraram que o PFC isoladamente pode ter sucesso na preservação de ilhéus em porcos³⁶. Os autores verificaram produção de 2080 ± 290 IE com o método de dupla camada e 3110 ± 520 IE com o PFC, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

É fundamental a preservação do ducto pancreático durante a conservação, dado que a colagenase usada na distensão do pâncreas é infundida directamente neste ducto. A injeção ductal também pode ser feita com a solução de Kyoto modificada, dado que esta permite reduzir a apoptose das células do tecido exócrino e dos ilhéus pancreáticos. Deve ser evitada a solução UW, uma vez que esta inibe a colagenase, a qual é essencial para a digestão pancreática e isolamento dos ilhéus²¹.

A selecção da colagenase é um aspecto importante no isolamento, sendo a Liberase a mais utilizada²¹. No entanto, devem ser considerados vários factores quando seleccionamos as enzimas para a digestão da porção exócrina. Recentemente, a utilização de uma preparação enzimática com dois componentes produziu resultados favoráveis³⁷. Bucher e colaboradores compararam a mistura de *Collagenase NB1* e *Neutral Protease NB* (SERVA), com a enzima Liberase HI no isolamento de ilhéus, tendo verificado uma maior produção de IE, maior IEs/kg de tecido pancreático, melhoria da função dos ilhéus e redução da apoptose quando se usava a combinação enzimática³⁷.

Com o objectivo de distender o pâncreas, a colagenase deve ser infundida directamente no ducto pancreático com monitorização da pressão, com o menor extravasamento possível²¹. A canulação pode ser feita no ducto pancreático principal sendo, para isso, necessário que o pâncreas esteja intacto, resultando num menor extravasamento da colagenase e numa distensão excelente. Em alternativa, pode seccionar-se o pâncreas e canular 2 ou 3 ductos pancreáticos, o que inevitavelmente causa extravasamento da colagenase.

Em seguida, o pâncreas distendido é digerido através do método de Ricordi. Neste método usa-se uma câmara de Ricordi (desenvolvida por Camilo Ricordi), a qual permite um controlo meticuloso da temperatura, seguindo-se a colheita do tecido pancreático digerido. A diluição, o controlo da temperatura e a neutralização das enzimas digestivas, são aspectos fundamentais criteriosamente controlados mediante a utilização deste método²¹.

A fase seguinte consiste na purificação dos ilhéus do tecido exócrino, sendo efectuada por centrifugação pelo gradiente de densidade sobre Ficoll, usado um processador celular COBE 2991²¹. Uma solução contendo iodixanol em substituição do Ficoll parece contribuir para aumentar a produção de ilhéus, uma vez que o iodixanol apresenta baixa viscosidade, necessitando de menor força na centrifugação.

PROCEDIMENTO DE TRANSPLANTAÇÃO DE ILHÉUS

O local para infusão dos ilhéus pancreáticos isolados é a veia porta. O pâncreas é um órgão inacessível e a infusão de ilhéus na vasculatura esplénica resulta em morbidade significativa, incluindo enfarte, ruptura e perfuração gástrica³. A embolização de ilhéus no fígado oferece uma vantagem fisiológica, uma vez que este é o maior local de função da insulina e é fisiologicamente consistente com a secreção pancreática de insulina directamente na vasculatura portal.

Existem duas vias para aceder à vascularização portal³: 1) a laparotomia cirúrgica com canulação da veia mesentérica tributária do sistema portal, e 2) o acesso percutâneo da veia porta guiado por ecografia. Uma vez obtido o acesso, os ilhéus são introduzidos usando uma infusão em saco que contém os ilhéus suspensos em cerca de 200 mL de líquido. Na infusão é incluída heparina não fraccionada para reduzir o risco de trombose portal, a qual é uma complicação rara, mais frequentemente associada ao grau de impureza dos ilhéus. A pressão portal é avaliada durante o procedimento para monitorizar a infusão e alteração na pressão é indicação para a suspender. Os riscos relacionados com este procedimento incluem hemorragia, trombose, punção biliar, desconforto, aumento

transitório das transaminases e fístula arterio-venosa.

A abordagem cirúrgica apresenta a vantagem de prevenir a hemorragia, enquanto que a abordagem radiológica evita a infecção e herniação (a qual pode apresentar um risco acrescido pelo uso de sirolimus)³. Os doentes preferem o método radiológico pela sua simplicidade, redução da dor e ausência de anestesia. No entanto, com o procedimento imagiológico, existe risco de hemorragia quando o cateter é retirado do fígado.

Imediatamente após a transplantação, o controlo glicémico com insulina exógena é usado para manter um ambiente estável para os novos ilhéus³. Dados experimentais em modelos animais revelaram que o enxerto de ilhéus é melhor completado num ambiente normoglicémico do que hiperglicémico³⁸. Assim que os ilhéus começam a segregar insulina, a terapia com insulina exógena deve ser diminuída para evitar hipoglicemia. Em alguns casos, a libertação de insulina pelos ilhéus transplantados apoptóticos pode criar um ambiente de hipoglicemia, com necessidade de administração de dextrose intravenosa.

TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

O Protocolo de Edmonton (e as suas variantes mais recentes) usa uma terapia imunossupressora livre de glucocorticóides que inclui dacluzimab, sirolimus e tacrolimus^{3,20}.

O sirolimus é administrado oralmente numa dose baixa de 0,2 mg/Kg de peso corporal, seguida de uma dose de 0,1 mg/Kg/dia, com monitorização dos níveis da droga para manter-se entre 12-15 ng/mL nos primeiros três meses e entre 7-10 ng/mL após 3 meses^{3,20}. O tacrolimus é administrado oralmente, iniciando-se com 1 mg duas vezes por dia, sendo posteriormente ajustada a dose para manter uma concentração de 3-6 ng/mL às 12 h²⁰. Os níveis de sirolimus e tacrolimus devem ser monitorizados regularmente para o ajuste da dose pós-transplantação³. O dacluzimab é administrado por via EV numa dose de 1 mg/Kg cada 14 dias, num total de cinco doses²⁰. Se a segunda transplantação for feita 10 semanas após a primeira, o curso de dacluzimab deverá ser repetido²⁰. Nenhum

corticóide deve administrado em qualquer altura do tratamento imunossupressor²⁰.

Os efeitos secundários do sirolimus e tacrolimus incluem náuseas, úlceras orais, diarreia, obstipação, fadiga, anemia, neutropenia, edema, tumor, acne, hipertensão e dislipidemia. Quando são usadas doses elevadas de sirolimus pode surgir nefrotoxicidade e tremor. A imunossupressão a longo prazo pode aumentar o risco de infecção e de certas neoplasias³.

As doenças linfoproliferativas pós-transplantação observadas em receptores de órgãos sólidos e de medula óssea imunossuprimidos não foram observadas em receptores de ilhéus pancreáticos. O risco é de cerca de 1-2%, mas pode ser mais baixo se forem usados ensaios de PCR (*polimerase chain reaction*) para a identificação de Epstein-Barr e a possibilidade de terapias antiviral com ganciclovir³.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Em doentes com DM tipo 1 é possível obter-se um bom controlo glicémico com insulino-terapia intensiva ou com transplante segmentar ou total de pâncreas. No entanto, a insulino-terapia intensiva não normaliza a HbA1c e pode levar a hipoglicemia severa, e o transplante de pâncreas é um procedimento invasivo com os riscos inerentes a uma cirurgia. A transplantação de ilhéus pancreáticos apesar de associada a alguns riscos, permite obter insulino-independência e normalização dos níveis de HbA1c.

Até à data, a transplantação de ilhéus parece constituir o método mais promissor para a cura da diabetes. No entanto, ainda é necessário o aperfeiçoamento das técnicas de isolamento dos ilhéus para a obtenção de uma maior quantidade de ilhéus de modo a ultrapassar a dificuldade da escassez de dadores de pâncreas.

A comunidade científica internacional enfrenta actualmente dois grandes desafios, i.e. desenvolver drogas imunossupressoras seguras, e garantir a sobrevivência dos ilhéus transplantados a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24: 1936-1940.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
3. Merani S, Shapiro AM. Current status of pancreatic islet transplantation. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 611-625.
4. DCCT. Diabetes Control and Complications Trial Research Group - The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
5. Matsumoto S, Noguchi H, Yonekawa Y, Okitsu T, Iwanaga Y, Liu X, Nagata H, Kobayashi N, Ricordi C. Pancreatic islet transplantation for treating diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 23-37.
6. Shapiro AM, Nanji SA, Lakey JR. Clinical islet transplant: current and future directions towards tolerance. *Immunol Rev* 2003; 196: 219-236.
7. Robertson RP. Islet Transplantation: Travels up the Learning Curve. *Current Diabetes Reports* 2002; 2: 365-370.
8. Stevens RB, Matsumoto S, Marsh CL. Is islet transplantation a realistic therapy for the treatment of type 1 diabetes in the near future? *Clinical Diabetes* 2001; 19: 51-60.
9. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
10. Lillehei RC, Idezuki Y, Kelly WD, Najarian JS, Merkel FK, Goetz FC. Transplantation of the intestine and pancreas. *Transplant Proc* 1969; 1: 230-238.
11. Lillehei RC, Idezuki Y, Uchida H, Kelly WD, Najarian JS, Merkel F, Goetz FC. Pancreatic allotransplantation in the dog and in man. *Br J Surg* 1969; 56: 699.
12. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463-501.
13. Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg* 2001; 25: 487-496.

14. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35-39.
15. Kostianovsky M, Lacy PE, Greider MH, Still MF. Long term (15 days) incubation of islets of Langerhans isolated from adult rats and mice. *Lab Invest* 1972; 27: 53-61.
16. Reckard CR, Ziegler MM, Barker CF. Physiological and immunological consequences of transplanting isolated pancreatic islets. *Surgery* 1973; 74: 91-99.
17. Kemp CB, Knight MJ, Scharp DW, Ballinger WF, Lacy PE. Effect of transplantation site on the results of pancreatic islet isografts in diabetic rats. *Diabetologia* 1973; 9: 486-491.
18. Pyzdrowski KL, Kendall DM, Halter JB, Nakhleh RE, Sutherland DE, Robertson RP. Preserved insulin secretion and insulin independence in recipients of islet autografts. *N Engl J Med* 1992; 327: 220-226.
19. Wahoff DC, Papalois BE, Najarian JS, Kendall DM, Farney AC, Leone JP, Jessurun J, Dunn DL, Robertson RP, Sutherland DE. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann Surg* 1995; 222: 562-575; discussion 575-569.
20. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
21. Matsumoto S, Noguchi H, Naziruddin B, Onaca N, Jackson A, Nobuyo H, Teru O, Naoya K, Klintmalm G, Levy M. Improvement of pancreatic islet cell isolation for transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007; 20: 357-362.
22. Toso C, Baertschiger R, Morel P, Bosco D, Armanet M, Wojtuszczyz A, Badet L, Philippe J, Becker CD, Hadaya K, et al. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J Transplant* 2006; 6: 1049-1058.
23. Bertuzzi F, Grohovaz F, Maffi P, Caumo A, Aldrighetti L, Nano R, Hengster P, Calori G, Di Carlo V, Bonifacio E, Secchi A. Successful [correction of Successful] transplantation of human islets in recipients bearing a kidney graft. *Diabetologia* 2002; 45: 77-84.
24. Nagata H, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Yonekawa Y, Kinukawa T, Shimizu T, Miyakawa S, Shiraki R, et al. Procurement of the human pancreas for pancreatic islet transplantation from marginal cadaver donors. *Transplantation* 2006; 82: 327-331.
25. Okitsu T, Matsumoto S, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Maekawa T, Tanaka K. Kyoto islet isolation method: the optimized one for non-heart-beating donors with highly efficient islet retrieval. *Transplant Proc* 2005; 37: 3391-3392.
26. Matsumoto S, Tanaka K. Pancreatic islet cell transplantation using non-heart-beating donors (NHBDs). *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 227-230.
27. Amiel SA, Rela M. Live organ-donation for islet transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1603-1604.
28. Zhao M, Muiesan P, Amiel SA, Srinivasan P, Asare-Anane H, Fairbanks L, Persaud S, Jones P, Jones J, Ashraf S, et al. Human islets derived from donors after cardiac death are fully biofunctional. *Am J Transplant* 2007; 7: 2318-2325.
29. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Jama* 2005; 293: 830-835.
30. Matsumoto S, Yamada Y, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Nakai Y, Ueda M, Ishii A, et al. Simple evaluation of engraftment by secretory unit of islet transplant objects for living donor and cadaveric donor fresh or cultured islet transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3435-3437.
31. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Yamada Y, Nakai Y, Ueda M, Ishii A, et al. Insulin independence of unstable diabetic patient after single living donor islet transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3427-3429.
32. CIT Trial Consortium, NIH 2006.
33. Ihm SH, Matsumoto I, Sawada T, Nakano M, Zhang HJ, Ansite JD, Sutherland DE, Hering BJ. Effect of donor age on function of isolated human islets. *Diabetes* 2006; 55: 1361-1368.
34. Goto T, Tanioka Y, Sakai T, Terai S, Kamoda Y, Li S, Tanaka T, Tsujimura T, Matsumoto I, Fujino Y, et al. Application of the two-layer method on pancreas digestion results in improved islet yield and maintained viability of isolated islets. *Transplantation* 2007; 83: 754-758.
35. Matsumoto S, Qualley SA, Goel S, Hagman DK, Sweet IR, Poitout V, Strong DM, Robertson RP, Reems JA. Effect of the two-layer (University of Wisconsin solution-perfluorochemical plus O2)

- method of pancreas preservation on human islet isolation, as assessed by the Edmonton Isolation Protocol. *Transplantation* 2002; 74: 1414-1419.
36. Brandhorst D, Iken M, Brendel MD, Bretzel RG, Brandhorst H: Successful pancreas preservation by a perfluorocarbon-based one-layer method for subsequent pig islet isolation. *Transplantation* 2005; 79: 433-437.
37. Bucher P, Mathe Z, Morel P, Bosco D, Andres A, Kurfuest M, Friedrich O, Raemsch-Guenther N, Buhler LH, Berney T. Assessment of a novel two-component enzyme preparation for human islet isolation and transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 91-97.
38. Biarnes M, Montolio M, Nacher V, Raurell M, Soler J, Montanya E: Beta-cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short- and long-term hyperglycemia. *Diabetes* 2002; 51: 66-72.

IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA

59^a Reunião Anual da SPEDM

1st Joint Meeting SEEN/SPEDM

Programa e Resumos

COMISSÃO ORGANIZADORA

Presidente

Luísa Raimundo

Tesoureira

Ana Paula Bogalho

Vogais

Maria Carlos Cordeiro

Catarina Saraiva

João Sequeira Duarte

Joana Costa

Luísa Cortez

Léone Duarte

Zulmira Jorge

Francisco Rosário

Ana Isabel Mendes

COMISSÃO CIENTÍFICA

Altino Frias Ferreira; Ana Isabel Mendes; Ana Paula Marques; Beatriz Campos; Carlos Vasconcelos; Celestino Neves; Daniel Carvalho Braga; Davide Carvalho; Duarte Pignatelli; Edward Limbert; Elizabete Galdes; Fátima Borges; Fernando Malheiro; Francisco Carrilho; Helena Cardoso; Isabel do Carmo; Isabel Torres; Jácome Castro; João Raposo; João Sequeira Duarte; Jorge Portugal; José Boavida; José Luís Medina; José Teixeira; Leonilde Coelho; Lídia Pereira Monteiro; Luís Sobrinho; Luísa Raimundo; Machado Saraiva; Manuel Sobrinho-Simões; Manuela Carvalheiro; Manuela Ribeiro; Margarida Almeida; Maria Helena Ramos; Maria João Bugalho; Mário Carqueijeiro; Mário Mascarenhas; Martim Martins; Paula Bogalho; Rui César; Serafim Rosas; Silvestre Abreu; Simões Pereira; Susana Figueiredo

JÚRI DE PRÉMIOS

**Prémio de
Investigação Clínica**

Presidente

Rui César

Vogais

Helena Cardoso

Dircea Rodrigues

José Luís Castedo

Zulmira Jorge

**Prémio de
Investigação Básica**

Presidente

Isabel Torres

Vogais

Paula Freitas

Celestino Neves

Ana Agapito

Pedro Carneiro de Melo

**Prémio de
Casuística**

Presidente

Fernando Baptista

Vogais

Simões Pereira

Eduardo Vinha

Maria Lopes Pereira

José Teixeira

JÚRI DE CARTAZES

Presidente

Isabel do Carmo

Moderadores

Lídia Monteiro

Elizabete Galdes

Martim Martins

PATROCINADORES

Abbott Laboratórios, Lda., Bayer Portugal, S.A., Bial, Portela & C^a, S.A., Genzyme Portugal, G.L., Lda., GlaxoSmith&Kline, IPSEN Portugal – Produtos Farmacêuticos, S.A., Jaba Farmacêutica, S.A., Laboratórios J. Neves, Laboratórios Pfizer, S.A., Lda., Lifescan, Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda., Medinfar, Medtronic, Menarini, Merck, S.A., Merck, Sharp&Dohme, MSD/Schering Plough, Novartis Farma, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Roche-Sistemas de Diagnóstico, Sanofi-Aventis, Sanofi-AventisBMS, Servier Portugal

IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA59^a Reunião Anual da SPEDM1st Joint Meeting SEEN/SPEDM**Programa****Quinta-Feira, 24 de Janeiro de 2008**

13:00/14:30	Almoço
14:30/15:45	<p>Comunicações Orais I CO1 a CO6 – Salas Esmeralda I e II <i>Moderadores: Dr. Silva Nunes (Lisboa) e Dr. José Maria Aragüés (Lisboa)</i></p> <p>CO1 HIPERANDROGENISMO EM MULHERES OBESAS PRÉ E PÓS-MENOPÁUSICAS</p> <p>CO2 LEPTINA, ÍNDICE DE RESISTÊNCIA À INSULINA (HOMA) E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS</p> <p>CO3 MELHORIA DA CITÓLISE E COLESTASE HEPÁTICAS APÓS GASTROBANDOPLASTIA</p> <p>CO4 FUNÇÃO PANCREÁTICA, SENSIBILIDADE À INSULINA E <i>STATUS</i> GLICÉMICO EM DOENTES COM EXCESSO PONDERAL</p> <p>CO5 BALÃO INTRA-GÁSTRICO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE MÓRBIDA</p> <p>CO6 RESISTINA EM DOENTES COM LIPODISTROFIA POR VIH E SÍNDROME METABÓLICO</p>
15:45/16:15	<p>Sessão Oficial de Abertura Salas Floriana I e II</p>
16:15/18:15	<p>Sessão II – Salas Esmeralda I e II CO7 a CO16 <i>Moderadores: Dr. Luís Raposo (Lisboa) e Dra. Dolores Passos (Lisboa)</i></p> <p>CO7 DÉFICE DE IODO NAS GRÁVIDAS EM PORTUGAL. RESULTADOS DUM ESTUDO EM CURSO</p> <p>CO8 EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM TIREOTROPINA HUMANA RECOMBINANTE NO SEGUIMENTO DE DOENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE</p> <p>CO9 PAPEL DO DOSEAMENTO DA CALCITONINA NO ASPIRADO NO CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE</p> <p>CO10 CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA DA TIRÓIDE. CASUÍSTICA DO HOSPITAL DE EGAS MONIZ</p> <p>CO11 CARCINOMAS DA TIROIDEIA DE ORIGEM FOLICULAR. CASUÍSTICA DO HGO</p> <p>CO12 INSULINORRESISTÊNCIA EM DOENTES COM TIROIDITE AUTO-IMUNE</p>

C013

IDENTIFICAÇÃO DE DUAS NOVAS VARIANTES DO GENE RET EM CARCINOMAS MEDULARES DA TIRÓIDE ESPORÁDICOS

C014

ELEVADA PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE EM DOENTES COM INFECÇÃO VIH

C015

EVOLUÇÃO DO METABOLISMO FOSFOCÁLCICO, ANTES E APÓS O TRANSPLANTE RENOPANCREÁTICO, EM DOENTES COM DIABETES

C016

EFEITO NA REMODELAÇÃO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA TERAPÊUTICA SUPRESSIVA COM LEVOTIROXINA

Sessão III – Salas Opala I e II**C017 a C026**

Moderadores: **Prof. João Raposo** (Lisboa) e **Dra. Manuela Oliveira** (Lisboa)

C017

ASSOCIAÇÃO DO GENÓTIPO DA ACP1, COM EXCESSO DE PESO E RELAÇÃO COM A DISPONIBILIDADE DE RIBOFLAVINA

C018

MELHORIA DA SINTOMATOLOGIA NEUROPÁTICA EM RATOS DIABÉTICOS COM BAIXAS DOSES DE INSULINA

C019

NITRIC OXIDE MODULATES THE STIMULATORY EFFECT OF NPY ON CATECHOLAMINE FROM HUMAN CHROMAFFIN

C020

IMPACTO DA TERAPÊUTICA DE ASSOCIAÇÃO INSULINA E ATORVASTATINA NO RIM DE UM MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2

C021

ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO LOCUS GNAS EM 2 CASOS DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IB

C022

ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO PIA1/A2 DA GPIIB-IIIA E A PRESENÇA DE ISQUEMIA NA DIABETES TIPO II

C023

APLICAÇÃO DE MICROARRAYS NA CARACTERIZAÇÃO DOS CARCINOMAS DA TIRÓIDE DE ORIGEM FOLICULAR

C024

ESTUDO DO POLIMORFISMO I/D DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA (ECA) NA OBESIDADE

C025

O EFEITO DA ASSOCIAÇÃO INSULINA E ATORVASTATINA NAS LESÕES HEPÁTICAS. ESTUDO NUM MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2 COM HIPERLIPIDEMIA

C026

TESTOSTERONA LIVRE. DOSEADA OU CALCULADA?

18:30/20:30

ASSEMBLEIA DO COLÉGIO DE ENDOCRINOLOGIA DA ORDEM DOS MÉDICOS Salas Esmeralda I e II

21:00

Jantar/Debate – Salas Floriana I e II
PROTECÇÃO CARDIOVASCULAR NO DOENTE DIABÉTICO – AN ADVANCE
Prof. Davide Carvalho (Porto)

Patrocínio SERVIER

Sexta Feira, 25 de Janeiro de 2008

09:00/10:00

Comunicações Orais IV e V
Sessão IV – Salas Esmeralda I e II
CO27 a CO31

Moderadores: Dr. Silvestre Abreu (Funchal) e Dr. Daniel Carvalho Braga (Porto)

CO27

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM IDADE PEDIÁTRICA. CASUÍSTICA DE 15 ANOS DE CONSULTA DE DIABETES PEDIÁTRICA (CDP) NO HOSPITAL GARCIA DE ORTA (HGO)

CO28

INSULINOMAS. CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

CO29

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO TRANSPLANTE RENOPANCREÁTICO (TRP) OBTIDOS ENTRE OS PRIMEIROS TRINTA COM OS ÚLTIMOS 30 DOENTES

CO30

BOMBAS INFUSORAS DE INSULINA. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL GERAL DE SANTO ANTÓNIO

CO31

FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES TIPO 2 – SERÁ QUE SEGUIMOS AS RECOMENDAÇÕES?

Sessão V – Salas Opala I e II

CO32 a CO36

Moderadores: Dra. Helena Ramos (Porto) e Dra. Cristina Ribeiro (Coimbra)

CO32

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE OCTREOTIDA-LAR EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA, NÃO TRATADA PREVIAMENTE

CO33

HIPOPITUITARISMO ANTERIOR POR EVENTOS NEUROLÓGICOS GRAVES (ENG). III REVISÃO CASUÍSTICA

CO34

CRANIOFARINGIOMAS, CLÍNICA, TRATAMENTO E RESULTADOS

CO35

APOPLEXIAS HIPOFISÁRIAS. CASUÍSTICA DO HGO

CO36

RADIOTERAPIA NA ACROMEGALIA. CASUÍSTICA NACIONAL

10:00/10:45

Conferência I – Salas Floriana I e II

Presidente: Prof. Luís Sobrinho (Lisboa)

“THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING’S SYNDROME – AVOIDING PITFALLS”

Prof. John Monson (Londres)

10:45/11:15

Café

11:15/13:15

Simpósio Nº 1 – Salas Floriana I e II**“POTENCIAR AS INCRETINAS: PAPEL NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2”***Presidente:* Prof. José Luís Medina (Porto)*Moderadores:* Dra. Margarida Bastos (Coimbra) e Dr. José Boavida (Lisboa)**Controlo da glicemia na diabetes tipo 2: o desafio****Prof^a Manuela Carvalheiro** (Coimbra)**Incretins and the natural history of type 2 diabetes: current utility and potential for DPP-4 inhibitors****Prof. J. Holst** (Copenhaga)**Papel da Sitagliptina no tratamento da diabetes tipo 2****Dra. Anabela Cardoso** (Lisboa)**Encerramento do Simpósio***Patrocínio MerckSharp&Dohme*

13:30/15:00

Almoço (*Patrocínio MerckSharp&Dohme*)

15:00/15:45

Conferência II – Salas Floriana I e II*Presidente:* Dra. Luísa Raimundo (Lisboa)**“TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INDIVIDUALIZADO EN EL SÍNDROME DE OVÁRIO POLIQUÍSTICO: PAPEL DEL FENOTIPO”****Prof. Héctor Escobar-Morreale** (Madrid)

15:45/16:15

Café

16:15/18:15

Simpósio Nº 2: SPEDM – Salas Floriana I e II**“DIAGNÓSTICO MOLECULAR DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS: O QUE O ENDOCRINOLOGISTA PRECISA DE SABER EM 2008”***Presidente:* Prof. Manuel Sobrinho Simões (Porto)*Moderadores:* Prof. Valeriano Leite (Lisboa) e Prof^a Maria João Bugalho (Lisboa)**Caso de nódulo da tiróide****Valeriano Leite** (Lisboa)**Caso de hipertensão arterial****Jorge Lima** (Porto) e **Duarte Pignatelli** (Porto)**Caso de nódulo da tiróide****Valdemar Máximo** (Porto) e **Luís Marques** (Porto)**Caso de amenorreia/galactorreia****Valeriano Leite** (Lisboa)**Caso de hipercalcémia****Branca Cavaco** (Lisboa)**Caso de tumor folicular da tiróide****Paula Soares** (Porto) e **Elisabete Rodrigues** (Porto)**Caso de atraso de crescimento****Manuel Lemos** (Oxford)

18:30/20:30 **ASSEMBLEIA GERAL DA SPEDM – Salas Esmeralda I e II**

21:00 **Jantar/Debate – Salas Floriana I e II**

DIABETES E DISLIPIDEMIA: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA ALCANÇAR OS NOVOS DESAFIOS

(Intervenientes a confirmar)

Patrocínio MSD/Schering Plough

Sábado, 26 de Janeiro de 2008

9:00/10:45 **JOINT MEETING SEEN/SPEDM**

Simpósio nº 3 – Salas Floriana I e II

“GENÉTICA E FACTORES AMBIENCIAIS NAS DOENÇAS DA TIRÓIDE”

Presidente: Dr. Jácome de Castro (Lisboa)

Moderadores: Dr. F. Sánchez Franco (Madrid) e Dr. Fernando Rodrigues (Coimbra)

Bases moleculares de la tiroiditis autoinmune

Dr. R. González Sarmiento (Salamanca)

Bases moleculares de la enfermedad nodular benigna.

Dr. J. Lado (Santiago de Compostela)

Bases moleculares dos carcinomas da tiróide com origem folicular

Prof. Valeriano Leite (Lisboa)

Aporte do Iodo em Portugal. Resultados preliminares de um estudo em curso.

Prof. Edward Limbert (Lisboa)

Patrocínio Merck/Genzyme

10:45/11:15 **Café**

11:15/13:15 **Simpósio nº 4 – Sala Floriana I e II**

“SISTEMAS INTENSIVOS NO TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO DA DIABETES”

Presidente: Dr. Jose Manuel Miralles (Madrid)

Moderadores: Dr. M. Aguilar (Cádiz) e Dr. Francisco Carrilho (Coimbra)

Tratamiento con bombas de infusión continua subcutánea de insulina

Dr. D. Acosta (Sevilha)

Monitorização contínua da glicose em tempo real

Dra. Luísa Barros (Coimbra)

Diabetes y embarazo. Necesidad de un estricto control glucémico
Dr. L.F. Pallardo (Madrid)

Patrocínio Medtronic

13:30/15:00

Almoço

15:00/15:45

ENCONTROS COM O ESPECIALISTA

1. “Carcinoma da supra-renal”

Dra. Isabel Paiva (Coimbra)

Sala Opala I

2. “Osteoporose masculina – silêncio fatal?”

Prof. Mário Mascarenhas (Lisboa)

Sala Opala II

3. “Contagem dos hidratos de carbono. O que é? Para que serve?

Exemplos práticos”

Dra. Carla Baptista (Coimbra)

Sala Esmeralda I

4. “A intervenção diagnóstica e terapêutica no hirsutismo”

Dr. Jorge Dores (Porto) e Dra. Mónica Caetano (Porto)

Sala Esmeralda II

15:45/16:15

Café

16:15/18:15

Simpósio Nº 5 – Salas Floriana I e II

**IMPACTO DAS GLICÉMIAS PÓS-PRANDIAIS NO CONTROLO DA DIABETES
– NOVAS GUIDELINES DA IDF**

Presidente: Profª. Manuela Carvalheiro (Coimbra)

Moderadores: Dra. Fátima Borges (Porto) e Dr. Fernando Malheiro (Lisboa)

Guidelines da IDF

Prof. Markols Hannefeld (Dresden)

Eventos Cardiovasculares no pós-prandial

Prof. M. Carrageta (Lisboa)

Implicações na opção terapêutica com insulino-terapia

Dr. Rui Duarte (Lisboa)

Patrocínio Lilly

21:00

Jantar do Congresso – Restaurante da FIL

Patrocínio Lilly

Domingo, 27 de Janeiro de 2008

- 09:00/10:45 **Discussão de Cartazes Selecionados**
Salas Floriana I e II
Presidente: Prof^ª. Isabel do Carmo (Lisboa)
Moderadores: Dra. Lídia Monteiro (Porto), Dra. Elizabeth Geraldes (Coimbra) e Prof. Martim Martins (Lisboa)
- 10:45/11:15 Café
- 11:15/13:15 **Simpósio Nº 6 – Salas Floriana I e II**

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO PÂNCREAS:
– UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR
Presidente: Dr. Jorge Portugal (Lisboa)
Moderadores: Prof. Davide Carvalho (Porto) e Dra. Leonor Gomes (Coimbra)

Anatomopatologia dos NET do pâncreas
Prof. Fernando Schmidt (Porto)

Intervenção Cirúrgica
Dr. John Preto (Porto)

Tratamento
Dr. Antongiulio Faggiano (Nápoles)

Patrocínio Novartis Oncology
- 13:30/15:00 **Cerimónia de Encerramento do Congresso**
Entrega dos Prémios
Almoço

IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA

59^a Reunião Anual da SPEDM

1st Joint Meeting SEEN/SPEDM

RESUMOS / COMUNICAÇÕES ORAIS

CO1 HIPERANDROGENISMO EM MULHERES OBESAS PRÉ E PÓS- MENOPÁUSICAS

Mesquita J¹, Souto S¹, Oliveira A^{1,2}, Freitas P^{1,2},
Varela A^{1,2}, Correia F^{1,3}, Carvalho D^{1,2}, Medina
JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE

²Faculdade de Medicina da UP

³Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação UP

Introdução: A obesidade tem sido associada a aumento da concentração de androgénios no sexo feminino. Contudo, existem discrepâncias nos resultados encontrados em diferentes estudos.

Objectivos: Determinar os níveis de androgénios em mulheres obesas pré e pós-menopáusicas e avaliar a existência de correlação com o índice de massa corporal (IMC), a razão perímetro da cintura-perímetro da anca (Pc/Pa) e a idade. Avaliar a dependência do aumento dos níveis de androgénios da presença de obesidade mórbida e de síndrome metabólico (SM).

Material e Métodos: Foram avaliadas 80 mulheres obesas na primeira Consulta de Obesidade Mórbida do Hospital de S. João, EPE: 61 pré-menopáusicas e 19 pós-menopáusicas. Avaliaram-se variáveis antropométricas, níveis plasmáticos de androgénios (testosterona total – T, testosterona livre – Tl, sulfato de desidroepiandrosterona – DHEA-S, androstenodiona) e de globulina de ligação às hormonas sexuais – SHBG. Para determinar a existência de relação linear entre variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação e para avaliar a dependência entre variáveis utilizou-se o teste exacto de Fisher.

Resultados: As doentes tinham idade média de 41,9±11,3 anos e IMC de 38,6±7,8Kg/m², sendo que 51,25% tinham obesidade mórbida. Nas mulheres pré-menopáusicas, o IMC estava inversamente correlacionado com a SHBG (r=-0,3; p<0,05) e directamente correlacionado com a Tl

(r=0,49; p<0,05) e com a razão T/SHBG (r=0,29; p<0,05). A idade estava correlacionada de forma negativa com a DHEA-S (r=-0,44; p<0,05) e com a androstenodiona (r=-0,34; p<0,05). Por seu lado, nas mulheres pós-menopáusicas, apenas se encontrou uma correlação negativa entre o IMC e a SHBG (r=-0,47; p<0,05). Não foram encontradas outras correlações estatisticamente significativas em nenhum dos dois grupos de mulheres avaliadas. Também não foi encontrada dependência entre a existência de síndrome metabólico ou obesidade mórbida e a elevação dos androgénios em estudo.

Conclusões: Nesta amostra encontrou-se correlação quer do IMC, quer da idade com alguns dos androgénios em estudo apenas nas

CO2 LEPTINA, ÍNDICE DE RESISTÊNCIA À INSULINA (HOMA) E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS

Mascarenhas MR^{1,2}, Vieira J³, Rodrigues I³, Ferreira J¹, Carvalho MR³, Camolas J^{2,3}, Duarte D²,
Conceição C², Pinto DS², Bicho M¹, Carmo I³

¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética, Faculdade Medicina de Lisboa)

²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda,

³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Algumas investigações clínicas detectaram relações entre a leptina e a composição corporal em mulheres e variações da leptina com a idade, alguns apontando para resistência à leptina com a idade.

Objectivo: Contribuição para o estudo da composição corporal, da leptina e de um índice de resistência à insulina (HOMA) em homens.

Materiais e Métodos: Em 52 homens (60,1±11,1 anos), efectuaram-se colheitas, de sangue, em jejum, para doseamento dos ní-

veis da glicemia, da insulinémia e da leptina plasmática.

O IMC (kg/m^2) e o índice de resistência à insulina (HOMA ou *Homeostasis Model Assessment*) foram calculados. A amostra foi dividida de acordo com o IMC em grupos normoponderal, excesso de peso e obesidade.

A composição corporal total foi avaliada por densitometria radiológica com varrimento corporal através do densitómetro QDR Discovery W (Hologic, Inc.).

As variáveis, ajustadas para a idade cronológica e/ou IMC e/ou massa gorda total do corpo, foram diferenciadas pelos testes *One-Way e Multifactorial Anova* e de comparação múltipla entre médias e relacionadas pelo teste de regressão múltipla; significância estatística para $P < 0,05$.

Resultados: A média da leptina era mais elevada nos homens de maior corpulência ($P < 0,05$).

As médias do HOMA foram idênticas entre os grupos de IMC, apesar da relação positiva detectada entre os níveis plasmáticos da leptina e o HOMA ($P = 0,001$).

As concentrações da leptina plasmática relacionaram-se positivamente com a massa gorda total corporal e a % de massa gorda ($P = 0,0000$), mas não se detectou relação com a massa magra total do corpo.

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que as concentrações da leptina no plasma se associam à quantidade e à % da massa gorda em homens.

A relação entre o HOMA e os níveis da leptina parece indicar uma associação da insulinorresistência com a leptina em indivíduos do sexo masculino.

A obesidade pode cursar com várias comorbidades, entre as quais está a infiltração lipídica no fígado. Esta infiltração é na maior parte das vezes assintomática, manifestando-se por subida da alanina-aminotransferase (TGO), da aspartato-aminotransferase (TGP), da fosfatase alcalina (FA) e da gama glutamil transpeptidase (GGT). Entre os obesos, aqueles com mais de 45 anos, com uma relação TGP/TGO superior a 1 e diabéticos são os mais propensos a esta infiltração que é benigna pois reverte se a condição que leva ao seu aparecimento for tratada, podendo no entanto evoluir para esteato-hepatite e cirrose hepática se persistir. É o objectivo desta revisão analisar esta evolução dos marcadores de citólise e colestase hepáticas em doentes submetidos a cirurgia bariátrica.

O estudo foi realizado numa população de 91 doentes sem evidência clínica ou analítica de insuficiência hepática e que foram submetidos a cirurgia bariátrica. Onze são do sexo masculino e 80 do sexo feminino, e a idade média à data da cirurgia é de 41,2 anos. Após uma evolução média de 3,3 anos (mínimo – 5 meses; máximo – 9 anos e 2 meses), houve uma redução estatisticamente significativa do peso médio (de 132 para 94,2 Kg $p = 0,0000$), do índice de massa corporal (IMC), de 51,2 para 36,3 Kg/m^2 ($p = 0,0000$) e do perímetro abdominal (de 132 para 102 cm; $p = 0,0000$). Nesta população, constata-se uma redução significativa da TGO (de 28 para 18 U/L; $p = 0,0000$), da TGP (de 36 para 18 U/L; $p = 0,0000$) e da GGT (de 38 para 21 U/L; $p = 0,004$). A redução da FA de 66 para 62 U/L não alcançou a significância estatística.

Atribui-se a melhoria dos parâmetros analíticos à redução da infiltração lipídica no fígado secundariamente à redução de peso alcançada com a cirurgia bariátrica, validando uma vez mais estas técnicas cirúrgicas como tratamento eficaz para obesidade e co-morbidades associadas.

CO3 MELHORIA DA CITÓLISE E COLESTASE HEPÁTICAS APÓS GASTROBANDOPLASTIA

Melo-Rocha G¹, Monteiro MP¹, Silva I¹, Pichel F¹, Sérgio A², Santos J², Nogueira C², Cunha C³, Bravo F³, Oliveira JC³, Cardoso MH²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Doenças do Metabolismo do Hospital Geral de Santo António (HGSA) – Porto

²Serviço de Cirurgia 1 do HGSA – Porto

³Serviço de Química Clínica do HGSA – Porto

CO4 FUNÇÃO PANCREÁTICA, SENSIBILIDADE À INSULINA E STATUS GLICÉMICO EM DOENTES COM EXCESSO PONDERAL

Silva Nunes JS, Duarte L, Malheiro F
Serv. de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hosp. Curry Cabral

Introdução: Diminuição da sensibilidade à insulina (SI) e redução da capacidade secretora da célula beta-pancreática (CS-célulaB) constituem fenómenos fisiopatológicos envolvidos na anomalia da glicemia em jejum (AGJ), tolerância diminuída à glicose (TDG) e diabetes tipo 2 (DM).

Objectivos: Comparar, em doentes com excesso ponderal, vários parâmetros de SI e de CS-célulaB segundo o *status* glicémico (normoglicemia, AGJ, TDG e DM). Avaliar o grau de correlação existente entre idade e antropometria com aqueles parâmetros.

Métodos: Procedeu-se a caracterização antropométrica 301 doentes com excesso ponderal. Efetuou-se uma PTGO para determinação das glicemias e insulinemias; segundo as glicemias, classificaram-se em normoglicemia, AGJ, TDG e DM. Considerou-se HOMA-betaCell para avaliação da função basal e índice insulínico (INS-i) para avaliar a capacidade de resposta pancreática. Para avaliação da SI recorreu-se ao QUICKI, fórmula de Matsuda (MATSUDA), índice de McAuley (McAULEY) e HOMA-IR.

Resultados: Os doentes caracterizavam-se por idade média=39±13 anos, IMC=37±6,3 Kg/m², cintura=105,9±14,2 cm, HOMA-betaCell=271±270,9, INS-i=24,6±20,6, QUICKI=0.14±0.01, MATSUDA=3,56±2,03, McAULEY=6,73±1,62 e HOMA-IR=3,31±2,49. Apresentavam normoglicemia 210 doentes, 33 com AGJ, 33 com TDG e 25 com DM. Verificou-se diferença significativa, entre grupos, para idade, IMC, cintura, QUICKI, MATSUDA, McAULEY e HOMA-IR (p=0,000, para todos). A idade correlacionava-se inversamente com HOMA-betaCell (p=0,027; r=-0,13). IMC estava directamente associado com HOMA-IR (p=0,000; r=0,393) e inversamente com QUICKI (p=0,000; r=-0,415), MATSUDA (p=0,000; r=-0,405) e McAULEY (p=0,000; r=-0,378); o mesmo acontece com cintura: HOMA-IR (p=0,000; r=0,367) QUICKI (p=0,000; r=-0,426), MATSUDA (p=0,000; r=-0,467) e McAULEY (p=0,000; r=-0,44). Procurando correlações entre parâmetros de SI

e CS-célulaB, encontra-se associação inversa do HOMA-betaCell com McAULEY (p=0,035; r=-0,126) e QUICKI (p=0,000; r=-0,117) e directa com HOMA-IR (p=0,016; r=0,141).

Conclusão: Nos doentes com excesso ponderal, a redução da SI é preponderante no desenvolvimento das anomalias no metabolismo glucídico. O facto de não existir uma forte associação entre parâmetros de SI e CS-célulaB confirma a medição de diferentes fenómenos fisiopatológicos.

CO5 BALÃO INTRA-GÁSTRICO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE MÓRBIDA

Carvalho MR¹, Jorge Z¹, Nobre E¹, Cortêz-Pinto H³, Pinto Correia A³, Camolas J¹, Neves S², Guerra A², Vieira J¹, Fagundes MJ¹, Brito MJ¹, Almeida Nunes P², Monteiro E³, Carmo I¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Dietética; ³Serviço de Gastroenterologia. Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

Introdução: O balão intra-gástrico (BIG) constitui uma opção terapêutica transitória particularmente útil na redução do peso em doentes com super ou super super obesidade mórbida candidatos a cirurgia bariátrica (CB).

Objectivo: Avaliação dos resultados obtidos com BIGs colocados no âmbito da Consulta de Obesidade.

População e Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes que colocaram BIGs entre Jan 2004 e Dez 2006. Colhidos dados relativos às características bio-demográficas, antropométricas antes da colocação de BIG e após a sua retirada, tempo de permanência do BIG, complicações, e seguimento posterior. Procedeu-se a análise estatística compreendendo estatística descritiva e testes de comparação de médias paramétricas e não paramétricas.

Resultados: 57 doentes colocaram BIG (46M,11H) de idade média 44,2±11,77 anos (21-65) e IMC médio de 51,6±9,45 kg/m² (35,5-80). Não foi possível analisar dados completos de seguimento em 5 processos. 56 doentes tiveram balão colocado, em média, 206±62,62 dias (2-378). Os 52 doentes, em média, perderam 17,2±9,46 kg e baixaram 6,7±3,73 kg/m² no

IMC. Ocorreram complicações em 5 doentes: 4 retiraram balão precocemente por intolerância GI, um deles com IR aguda e 1 faleceu 2 semanas após colocação de BIG por tromboembolismo pulmonar.

Dos 52 doentes com seguimento, 26 foram submetidos a CB, 15 abandonaram a consulta, 6 mantêm seguimento em consulta sem nova intervenção programada, 4 têm programado colocação de 2º BIG e 1 colocou 2º balão no período em que decorreu esta análise. O tempo médio de espera para cirurgia após retirada de balão foi de 241,6±243,66 dias (8-805). Em 20 destes doentes foi possível determinar um ganho de peso médio de 3,5±12,77 kg.

Conclusões: Nesta população, o BIG constituiu um método transitório eficaz de perda ponderal, sendo desejável uma boa articulação com a Cirurgia para se maximizarem os resultados.

CO6 RESISTINA EM DOENTES COM LIPODISTROFIA POR VIH E SÍNDROME METABÓLICO

Freitas P¹, Carvalho D¹, Gonçalves C², Poinhos R¹, Xerinda S³, Marques R³, Correia F¹, Serrão R³, Sarmiento A³, Azevedo I², Medina JL¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Laboratório Nobre; ³Doenças Infecciosas. Hospital de S. João, EFE. Faculdade de Medicina do Porto.

Introdução: A lipodistrofia e as alterações metabólicas associadas a um aumento de risco cardiovascular são observadas frequentemente em doentes infectados pelo VIH a efectuar terapêutica antiretroviral (TAR). As alterações no balanço das adipocitocinas foi proposto como subjacente ao síndrome metabólico (SM).

Objectivo: 1) Avaliar a prevalência de SM em doentes infectados pelo VIH a efectuar terapêutica anti-retroviral com e sem lipodistrofia definida pela clínica; 2) Avaliar as adipocitocinas naqueles doentes com ou sem SM.

Material e Métodos: avaliamos 105 doentes com infecção VIH-1 sob TAR, 76 homens e 29 mulheres. Para definir SM usámos a definição da IDF de 2005. Foram avaliadas as variáveis antropométricas, perfil lipídico, insulinoresistência (HOMA e Quicki). Para comparar as variáveis usámos o teste de Mann Whitney, os resultados são apresentados em média±desvio padrão.

Resultados: Encontrámos uma prevalência de SM de 42,9% (45/105).

	Sem SM (n=60)	Com SM (n=45)	p
Idade (anos)	45,3±11,5	49,9±10,2	0,03
Duração infecção VIH (anos)	7,9±4,0	9,0±4,1	ns
Duração da TAR (anos)	7,11±4,0	7,3±4,3	ns
Lactatos (mmol/L)	0,98±0,46	1,42±0,58	<0,0001
Insulina (µU/mL)	9,0±9,2	12,4±11,3	ns
HOMA (2,06±0,14)	2,2±2,3	3,9±3,7	0,09
Quicki (0,38±0,09)	0,36±0,08	0,36±0,11	0,09
TNF-α (pg/mL)	67,2±47,9	82,7±58,5	ns
Leptina (ng/mL)	4,67±4,46	7,49±9,86	ns
Resistina (ng/mL)	0,90±0,38	1,49±1,95	0,003
Adiponectina (ng/mL)	24,3±42,5	19,3±35,01	ns
Ghrelin (pg/mL)	148,6±155,2	133,1±101,9	ns

Os doentes com SM têm idade superior aos sem SM. Não há diferenças na duração da infecção VIH nem na duração da TAR. Não encontramos diferenças nos valores de insulina, HOMA, Quicki, TNF-α, leptina, adiponectina ou Ghrelin. Nos doentes com SM há um aumento significativo da resistina.

Conclusões: Verificamos uma alteração significativa no valor da resistina nos doentes com SM, sendo mais um factor de aumento do potencial aterogénico, nestes doentes. Talvez esta alteração do balanço da resistina seja subjacente ao síndrome metabólico tal como referido por outros autores.

CO7 DÉFICE DE IODO NAS GRÁVIDAS, EM PORTUGAL RESULTADOS DUM ESTUDO EM CURSO

Limbert E¹, Prazeres S², Madureira D², São Pedro M², Miranda A³, Ribeiro M³, Jácome de Castro J⁴, Carrilho F⁵, Reguengo H⁶, Borges F⁷ e Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM

¹Serviço de Endocrinologia do IPOFGL EPE; ²Laboratório de Endocrinologia do IPOLFG, EPE; ³Centro de Epidemiologia do IPOLFG, EPE; ⁴Serviço de Endocrinologia do Hospital Militar Principal; ⁵Serviço de Endocrinologia dos HUC; ⁶Serviço de Patologia Clínica do HGSA, EPE, Porto; ⁷Serviço de Endocrinologia do HGSA, EPE, Porto

Introdução: O aporte do iodo modula a patologia e fisiologia tiroideias. A carência deste oligoelemento é particularmente crítica durante a gravidez, período em que as necessidades estão aumentadas. Tendo em conta a inexistência em Portugal de dados actuais sobre o aporte

iodado, o Grupo de Estudos da Tiróide da SPE-DM tem em curso um estudo das iodúrias em mulheres grávidas e crianças das escolas de todo o País. Apresentam-se neste trabalho resultados preliminares do estudo nas grávidas.

Materiais e Métodos: *População* – grávidas de 14 hospitais do Norte, Centro e Sul do País e da Madeira (N=2912). *Determinação das Iodúrias* – Utilizou-se o método de Gnat *et al* (Clin Chem 2003). *Métodos Estatísticos* – Descritivos e de comparação.

Resultados Globais: A Mediana das iodúrias nas grávidas foi de 86,4 µg/L, tendo 22,9% dos mulheres valores <50 µg/L e 17,4% valores >150 µg/L.

Resultados por Hospital: A Mediana das iodúrias variou entre 67,6 e 124 µg/L; 14% a 37,4% das mulheres tiveram valores < 50 µg/L e 8,2% a 34,1% tiveram valores >150 µg/L.

Conclusões: Embora preliminares, os resultados apontam para uma ingestão insuficiente de iodo nas grávidas em todas as regiões estudadas. Os resultados obtidos indicam que o estudo em curso necessita ser completado com dados de mulheres grávidas e também de crianças das escolas. Será necessária uma análise mais detalhada para explicar as diferenças encontradas. Tendo em conta os potenciais efeitos nefastos dum insuficiente aporte do iodo durante a gravidez, recomenda-se uma suplementação iodada neste período da vida.

carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) em doentes submetidos a tiroidectomia e mantidos sob terapêutica de supressão hormonal da tiróide (THST). Com o uso de rhTSH evita-se a morbidade associada ao hipotiroidismo.

Objectivos: O objectivo deste estudo foi avaliar os resultados do uso da rhTSH no seguimento de doentes com carcinoma diferenciado da tiróide.

Material e Métodos: O estudo envolveu 128 doentes, 82,8% do sexo feminino e 17,2% do sexo masculino, com idade média de 49,86 anos (23-83). A administração de rhTSH foi efectuada com 0,9 mg de tiotropina alfa (Thyrogen®) administradas por injeção intramuscular, em dois dias consecutivos. O doseamento de TSH e tiroglobulina (Tg) séricas foi realizado 72 horas após a última injeção.

Resultados: Os 128 doentes apresentaram um valor médio de TSH sérica de $19,84 \pm 14,3$ µUI/ml (4,05-78,87 µUI/ml). A média do doseamento de Tg sérica foi de $12,45 \pm 64,54$ ng/ml, para um mínimo de $\leq 0,2$ ng/ml e um máximo de 626 ng/ml, sendo de realçar que 58,9% (n=73) tinham valores de Tg inferiores a 0,5 ng/ml e 21,7% (n=27) valores superiores a 2 ng/ml.

Conclusões: O uso de rhTSH trouxe uma nova dimensão ao seguimento a longo prazo dos CDT. Na nossa experiência a administração de rhTSH é eficaz e segura, e um utensílio valioso no seguimento de doentes com CDT.

CO8 EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM TIREOTROPINA HUMANA RECOMBINANTE NO SEGUIMENTO DE DOENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE

Alves M, Neves C, Queirós J, Rodrigues E, Carvalho D, Medina JL

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

Introdução: A tireotropina humana recombinante (rhTSH) está indicada para a determinação da tiroglobulina (Tg) sérica, associada ou não a cintigrafia corporal com iodo radioactivo, com o objectivo de detectar tecido tiroideu residual e persistência ou recidiva de

CO9 PAPEL DO DOSEAMENTO DA CALCITONINA NO ASPIRADO NO CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE

Martinho M¹, Cunha N², Rodrigues F¹, Rascão MJ⁵, Ilhéu O³, Curado F², Cruz C⁴, Neves A⁴, Naidenov P¹, Gomes I⁵, Pereira H⁴, Real O³, Figueiredo P³, Valido F², Campos B¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Patologia Clínica; ³Serviço de Anatomia Patológica; ⁴Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço; ⁵Serviço de Imagiologia. IPO de Coimbra Francisco Gentil, EPE

Introdução: O carcinoma medular da tiróide (CMT) constitui cerca de 3-8% de todas as neoplasias da tiróide, podendo ocorrer de forma esporádica ou, menos frequentemente, integrando a síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2. O doseamento da calcitonina

(CT) no aspirado tem vindo a ser apresentada como um método eficaz no diagnóstico do CMT primário e metastático.

Objectivos: Avaliar a relevância clínica do doseamento da CT no aspirado, no diagnóstico de metastização ganglionar ou recidiva local de CMT.

Métodos: Foram analisados os resultados, de 2004 a 2007, de 13 punções (guiadas por ecografia/palpação) de 5 doentes com níveis basais aumentados de CT e CMT confirmado e 1 doente com forte suspeita de CMT. Destas, 3 foram pré-tiroidectomia (3 adenopatias) e 10 em doentes tiroidectomizados por CMT (3 nódulos da loca tiroideia – NLT e 7 adenopatias). O doseamento da CT foi efectuado por um método imunométrico quimioluminescente (IMMULITE 2000 Calcitonin).

Resultados: A idade média dos doentes (4 homens, 2 mulheres) foi de 55,5±11,8 anos.

Caso	CT asp	Local	Citologia	Histologia	Obs.
1	< 2	Adenopatia	Reactivo	NO	Regressão adenopatia (2 anos)
	11 438	Adenopatia	Metástase	-	Aguarda esvaziamento ganglionar
2	592	Adenopatia	Metástase	metástase	
	32 351	Adenopatia	Metástase	metástase	
3	201 396	Adenopatia	Metástase	metástase	
	7 165	NLT	-	metástase	
	<2	Adenopatia	Reactivo	NO	Regressão adenopatia (1ano)
	123 139	NLT	Tiróide residual	Recidiva local	
	30	NLT	Insuficiente	NO	Em seguimento desde há 1 mês
4	31,3	Adenopatia	Metástase	metástase	
	2,54	Adenopatia	Reactivo	NO	Regressão adenopatia (2,5 anos)
5	<2	Adenopatia	-	NO	Adenopatia estável (1 ano)
6	>200 000	Adenopatia	Metástase	NO	Aguarda tiroidectomia

NO – não operado.

Conclusões: O doseamento da calcitonina no aspirado constitui um método diagnóstico simples que se revelou particularmente útil no diagnóstico de metastização ganglionar e recidiva local de CMT.

CO10 CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA DA TIRÓIDE CASUÍSTICA DO HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Raposo J, Simões H, Limbert C, Saraiva, M
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Apresenta-se a casuística de citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) da tiróide, com e sem controlo ecográfico, do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Egas Moniz.

Os dados apresentados referem-se aos exames efectuados desde 1996 e até Março de 2007; a CAAF com controlo ecográfica foi iniciada no ano 2000.

Foram efectuadas 3149 CAAF de nódulos palpáveis e 955 CAAF com controlo ecográfico, totalizando 4104 exames.

Obteve-se material diagnóstico em 78,75% dos nódulos não palpáveis e em 83,80% dos nódulos palpáveis.

O resultado da citologia foi suspeito de malignidade ou maligno em 4,92% dos nódulos não palpáveis e em 4,10% dos nódulos palpáveis; estes resultados apoiam os dados da literatura que sugerem que a prevalência de malignidade não é menor em nódulos não palpáveis.

CAAF da tiróide eco-guiada

	Bócio colóide	Tiroidite linfocítica	Tiroidite Quervain folicular	Tumor papilar	Carcinoma papilar	Maligno	Material insufic.	Total
2000	15			1			7	23
(16/2)							(30,43%)	
2001	45	1		2	1	2	32	83
							(38,55%)	
2002	27	3	1				20	51
							(39,22%)	
2003	51	10		2		1	20	84
							(23,81%)	
2004	96	6		3	1		19	125
							(15,20%)	
2005	179	10	1	5	2		32	229
							(13,97%)	
2006	163	16	1	12	8	1	49	250
							(19,60%)	
2007	73	7		5	1		24	110
(26/3)							(21,82%)	
Total	649	53	3	30	13	4	203	955
	(67,96%)	(5,55%)	(0,31%)	(3,14%)	(1,36%)	(0,42%)	(21,26%)	

CAAF da tiróide de nódulos palpáveis

	Bócio colóide	Tiroidite linfocítica	Tumor folicular	Carcinoma papilar	Maligno	Material insufic.	Total
1996	40	3	3	0	2	11	59
						(18,64%)	
1997	165	6	12	1	1	75	260
						(28,85%)	
1998	219	8	5	1	1	43	277
						(15,52%)	
1999	194	6	7	2	2	55	266
						(20,68%)	
2000	234	9	4	3	0	65	315
						(20,63%)	
2001	222	16	3	2	2	54	299
						(18,06%)	
2002	244	14	8	5	0	44	315
						(13,97%)	
2003	237	17	9	6	1	37	307
						(12,05%)	
2004	251	15	8	5	0	34	313
						(10,86%)	
2005	318	17	9	5	0	63	412
						(15,29%)	
2006	261	14	12	9	1	29	326
						(8,90%)	
Total	2385	125	80	39	10	510	3149
	(75,74%)	(3,97%)	(2,54%)	(1,24%)	(0,32%)	(16,20%)	

CO11 CARCINOMAS DA TIROIDEIA DE ORIGEM FOLICULAR

CASUÍSTICA DO HGO

Manita I¹, Veloza A¹, Coelho C¹, Passos D¹, Cordeiro M¹, Raimundo L¹, Santos S², Nascimento I³, Bugalho M⁴, Portugal J¹, Brito M², Gíria J³, Sobrinho L⁴

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes HGO; ²Serviço de Anatomia Patológica HGO; ³Serviço de Cirurgia HGO; ⁴Serviço de Endocrinologia IPO. Lisboa

Introdução: Os carcinomas diferenciados correspondem a 90% das neoplasias da tiroideia e embora pouco frequentes, tem-se observado um recente aumento da sua incidência.

Objectivo: Caracterização dos doentes com carcinomas da tiroideia de origem folicular diagnosticados no Serviço Endocrinologia entre Janeiro 1993 e Março de 2007.

Material e Métodos: Avaliaram-se: distribuição demográfica, história familiar, história de irradiação, forma de apresentação, citologia, intervenção cirúrgica primária, complicações pós-operatórias e histologia. Nos doentes enviados para o IPO analisaram-se: revisão de lâminas, tempo entre cirurgia e 1^a consulta, exames imagiológicos, doseamento tiroglobulina, terapêutica com iodo (n^o e actividade total) e outros tratamentos. Calculou-se o tempo médio de seguimento e o n^o doentes em remissão, classificando-os em baixo ou alto risco com base nos factores de prognóstico (características dos doentes, histologia, extensão do tumor e tratamento – AMES).

Resultados: O total de doentes foi 96 (79 do sexo feminino e 17 do masculino), com idade média de 49,4 anos. Em 27,1% havia história familiar de patologia tiroideia. As citologias mais frequentes foram: carcinoma papilar (39,6%) e tumor folicular (22,9%). Efectuaram tiroidectomia total 40,6% dos doentes, 10,4% tiroidectomia total com esvaziamento e 48,9% lobectomia (48,7% reoperados), com uma taxa de complicações global de 18,6%. A histologia foi de carcinoma papilar em 85,4%, folicular em 11,4% e de células de Hürttle em 2,1% dos casos. Efectuaram terapêutica com iodo radioactivo 60,4% dos doentes, estando em remissão 87,9%, com persistência de doença 6,6% e falecidos 5,5%. O score diagnóstico dividiu-se em 81,3% de baixo risco e 18,8% de alto risco.

Conclusão: Salientamos a boa articulação entre o nosso Hospital e o IPO no tratamento destes doentes. A taxa de doentes com alto risco é ligeiramente superior à referida na literatura para o que contribuirá a idade avançada dos doentes e o diagnóstico tardio.

CO12 INSULINORRESISTÊNCIA EM DOENTES COM TIROIDITE AUTO- IMUNE

Neves C, Alves M, Carvalho E, Campelos I, Pereira LM, Tavares MLR, Carvalho D, Delgado JL, Medina JL

Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Hospital S. João, EPE. Porto

Introdução: A doença auto-imune e a disfunção da tiróide têm sido associadas a alterações da resistência à insulina e do metabolismo da glicose. Embora seja mais difícil de efectuar que os doseamentos da glicose e da insulina em jejum, a PTGO é uma técnica com risco mínimo que pode ser aplicada em larga escala e em casos individuais, em avaliações seriadas. O WBISI (*whole-body ISI*), e o IGI (*insulinogenic index*) que são obtidos da PTGO parecem ser índices úteis para avaliar a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose em estudos clínicos.

Objectivo: Avaliar a presença de insulinorresistência em doentes com tiroidite auto-imune.

Doentes e Métodos: Analisámos 108 doentes com tiroidite auto-imune, com uma média de idades de 48,41±14,20 anos, através de índices de insulinorresistência tais como: o HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Índice*), HISI (*hepatic insulin sensitivity índice*), WBISI, Δ AUC insulina (*area under the plasma insulin curve*), Δ AUC glucose (*area under the plasma glucose curve*) e o IGI na PTGO (prova da tolerância à glicose oral). A PTGO foi efectuada de manhã (antes das 10 h), com determinações da glicose e da insulina aos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após 75 g de glicose *per os*. Os resultados são expressos em médias±DP.

Resultados: A anomalia da glicose em jejum foi encontrada em 23,1% dos doentes e a anomalia da tolerância à glicose (ATG) em 19,4%. Os resultados obtidos nos índices aplicados foram:

HOMA - $2,09 \pm 1,63$; QUICKI - $0,73 \pm 0,70$; WBISI - $6,39 \pm 4,73$; HISI - $1,18 \pm 2,85$; IGI - $0,43 \pm 0,21$.

Conclusão: Encontrámos uma elevada incidência de AGJ e ATG associada a alterações de índices de resistência à insulina nesta série de doentes com tiroidite auto-imune.

CO13 IDENTIFICAÇÃO DE DUAS NOVAS VARIANTES DO GENE *RET* EM CARCINOMAS MEDULARES DA TIRÓIDE ESPORÁDICOS

Moura MM¹, Cavaco BM¹, Domingues R¹, Bugalho MJ^{1,2}, Leite V^{1,2}

¹SCIPM; ²Serviço de Endocrinologia; IPOLFG, EPE

O carcinoma medular da tiróide (MTC) é um tumor maligno com origem nas células parafoliculares ou células C, que pode ser esporádico ou hereditário. A forma esporádica corresponde a 75-90% dos casos. A frequência das mutações somáticas no proto-oncogene *RET* observada nos casos esporádicos varia de 23% a 69%, contrastando com a elevada frequência de mutações germinais detectadas nas formas familiares (~95% dos casos).

Este trabalho teve como objectivo a caracterização das mutações somáticas do *RET* num conjunto de 52 MTC, aparentemente esporádicos, por sequenciação directa dos produtos de PCR dos exões 5, 8 e 10-16. Sempre que se identificou uma variante no DNA tumoral, estudou-se também o DNA constitucional para confirmar a origem somática da variante. Obtiveram-se os seguintes resultados após o estudo dos 52 tumores:

Exão	Tipo de alteração	Nº de doentes
Exão 10	TGC→CGC (Cys618Arg)	1
	TGC→CGC (Cys620Arg)	1 9,1%
	TGC→TCC (Cys620Ser)	1
Exão 11	TGC→CGC (Cys630Arg)	2
	TGC→GGC (Cys630Gly)	1
	TGC→CGC (Cys634Arg)	2 21,2%
	TGC→TAC (Cys634Tyr)	1
	c.1881del18 + TGC→TGT (Cys634Cys)	1
Exão 15	GTA→GTT (Val882Val) + GCT→TTT (Ala883Phe)	1
	GCT→TTT (Ala883Phe)	2
Exão 16	ATG→ACG (Met918Thr)	20 60,6%

As mutações estavam presentes apenas no DNA tumoral.

Detectaram-se mutações somáticas em 63,5% dos doentes. De acordo com estudos ante-

riores, a mutação Met918Thr foi a mais frequente. Contudo, em 39,4% dos casos observaram-se mutações noutras exões. Identificaram-se duas mutações novas: uma mutação pontual em heterozigotia no codão 630 (Cys630Gly) e uma deleção de 18 pares de bases no exão 11 associada, no mesmo alelo, a uma substituição silenciosa de um nucleótido no codão 634. O estudo de outros exões, para além do 16, revelou-se importante no diagnóstico molecular de mutações somáticas no *RET*.

CO14 ELEVADA PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE EM DOENTES COM INFECÇÃO VIH

Freitas P¹, Carvalho D¹, Poinhos R¹, Xerinda S², Marques R², Correia F¹, Serrão R², Sarmento A², Pereira J³, Medina JL¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Doenças Infecciosas; ³Serviço de Medicina Nuclear. Hospital de São João, Faculdade de Medicina do Porto.

Introdução: Tem sido descrita uma elevada prevalência de perda acelerada de densidade mineral óssea em doentes infectados pelo VIH, sugerindo-se uma associação com síndrome de lipodistrofia e terapêutica anti-retrovírica (TAR).

Objectivos: Avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e correlacionar com outros parâmetros no total de doentes com infecção VIH sob TAR e naqueles com ou sem lipodistrofia clínica.

Material e Métodos: avaliámos 194 doentes com infecção VIH-1 sob TAR. Foi realizada densitometria (DEXA) para avaliação DMO, T e Z scores na coluna lombar e fémur proximal. Osteopenia e osteoporose foi definido pelo T score segundo os critérios da OMS.

Resultados:

	Homens	Mulheres	P
Score T coluna	-0,74±1,5 (n=84)	-0,2±1,5 (n=33)	0,09
Score Z coluna	-0,44±1,4 (n=84)	0,52±1,6 (n=33)	0,002
Score T fémur	-0,43±1,29 (n=84)	0,17±1,23 (n=33)	0,02
Score Z fémur	0,19±1,2 (n=84)	0,51±1,1 (n=33)	ns
DMO total	1,20±0,10 (n=140)	1,16±0,10 (n=54)	0,007
DMO coluna	1,00±0,14 (n=140)	0,95±0,15 10 (n=54)	0,014
DMO pernas	1,28±0,13 (n=140)	1,16±0,133 10 (n=54)	<0,0001

Classificação OMS	Coluna		Fémur	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Normal	54,2% (n=45)	63,6% (n=21)	65,1% (n=54)	81,4% (n=27)
Osteopenia	33,7% (n=28)	33,3% (n=11)	26,5% (n=22)	15,2% (n=5)
Osteoporose	12% (n=10)	3% (n=1)	8,4% (n=7)	3% (n=1)
Osteopenia+osteoporose	45,8% (n=38)	36,4% (n=12)	34,9% (n=29)	18,2% (n=65)

Observamos elevada prevalência de osteopenia e osteoporose na população estudada, não se, no entanto diferenças significativas entre os géneros ao contrário do aumento da prevalência observado nas mulheres pós-menopáusicas em geral. Igualmente não observamos diferenças significativas entre os doentes com e sem lipodistrofia. Observamos um aumento significativo da prevalência de osteopenia-osteoporose com a idade ($p=0,02$ para a coluna mas não para o fémur).

Classificação OMS	Coluna		Fémur	
	Sem lipodistrofia	Com lipodistrofia	Sem lipodistrofia	Com lipodistrofia
Normal	59,5% (n=25)	55,4% (n=41)	73,8% (n=31)	67,6% (n=50)
Osteopenia	31% (n=13)	35,1% (n=26)	19% (n=8)	25,7% (n=19)
Osteoporose	12% (n=4)	9,5% (n=7)	7,1% (n=3)	6,8% (n=5)
Osteopenia+osteoporose	40,5% (n=17)	44,6% (n=33)	34,9% (n=29)	32,4% (n=24)

Classificação OMS	Coluna		Fémur	
	Idade <50 a M e <60 a H	Idade >50 a M e >60 a H	Idade <50 a M e <60 a H	Idade >50 a M e >60 a H
Normal	62,4% (n=58)	34,8% (n=8)	71% (n=66)	65,2% (n=15)
Osteopenia+osteoporose	37,6% (n=35)	65,2% (n=15)	29% (n=27)	34,8% (n=8)

Encontramos correlações significativas entre o score T na coluna e no fémur total com a fostase alcalina, a gordura das pernas definida pela DEXA e a razão da gordura intra/extra abdominal definida pela TC. Nos homens encontramos correlações significativas entre o score T na coluna e IMC, perímetros da cintura, anca, coxa e braço; gordura total, gordura do tronco e total de massa magra definidas por DEXA e fosfatase alcalina; e entre o score T no fémur e IMC, perímetros da cintura, anca, coxa, braço, total de massa magra definida por DEXA, fosfatase alcalina e SHBG. Nas mulheres encontramos correlações significativas entre o score T na coluna e gordura total do tronco por DEXA, idade e testosterona livre; e entre score T no fémur e idade, leptina, fosfatase alcalina e cálcio sérico.

Conclusões: Observámos uma elevada prevalência de osteopenia e osteoporose nesta população de doentes com infecção VIH que na coluna aumenta significativamente com a idade.

CO15 EVOLUÇÃO DO METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO, ANTES E APÓS O TRANSPLANTE RENOPANCREÁTICO, EM DOENTES COM DIABETES

Vaz DS, Martins L, Dias L, Henriques C, Oliveira F, Seca R, Lhamas A, Esteves S, Ribeiro A, Almeida R, Teixeira M, Dores J

Endocrinologia, Nefrologia, Cardiologia, Medicina Interna, Urologia, Oftalmologia, Cirurgia Vascular e Cirurgia Geral. HGSA, EPE, Porto

Introdução e Objectivos: A doença renal terminal está associada a alterações do metabolismo fosfo-cálcico que favorecem a perda de massa óssea. O transplante renal é uma alternativa terapêutica que pode restaurar o equilíbrio ósseo. No entanto, estudos recentes mostram que 48 meses após transplante renal a perda de massa óssea continua a ser superior à da população geral. O factor apontado como responsável, é a terapêutica corticoide para preservar a viabilidade do enxerto. Nesta população com vários factores de risco vascular, a imunossupressão difere dos transplantados não diabéticos, permitindo um desmame mais precoce da corticoterapia.

Os autores propõem uma análise casuística da evolução dos indicadores do metabolismo fosfo-cálcico, ao longo de 5 anos, em doentes transplantados renopancreáticos (TRP).

Doentes e Métodos: O estudo incluiu 67 doentes (42 mulheres e 25 homens) com idades entre 20-47 anos (idade média de 33,6 anos \pm 6,3 anos) submetidos a transplante renopancreático entre 2000 e 2007.

Até ao 5º ano após TRP foram analisados os seguintes indicadores do metabolismo fosfo-cálcico:

- Densidade mineral óssea (DMO) avaliada por DEXA na coluna lombar e fémur;
- Níveis plasmáticos de Cálcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, Fosfatase alcalina óssea, Osteocalcina e *Beta Cross Laps*

Resultados: A DMO (*T score*) da coluna lombar e do fémur aumentou 42,2% e 15,94% respectivamente desde valor pré-TRP até 5º ano pós TRP.

Os níveis de cálcio, fósforo e PTH diminuíram 5,35%, 25% e 66,8%, respectivamente.

Os níveis de fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e *beta cross laps* diminuíram 63%, 65,8%

e 93% respectivamente. Os níveis de vitamina D aumentaram 86,7%.

Conclusões: Nos doentes submetidos a TRP verificou-se um aumento de densidade mineral óssea até ao 5º ano após TRP e alteração de equilíbrio fosfo-cálcico com diminuição de *turnover* ósseo com favorecimento de formação óssea.

CO16 EFEITO NA REMODELAÇÃO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA TERAPÊUTICA SUPRESSIVA COM LEVOTIROXINA

Duarte L, Nunes JS, Lopes AF, Malheiro F
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Introdução: As hormonas tiroideias desempenham uma acção importante no metabolismo ósseo. O papel potencial da terapêutica prolongada com levotiroxina (LT4) sobre a redução da massa óssea continua a ser alvo de controvérsia.

Objectivo: Avaliar o efeito da terapêutica com LT4 na densidade mineral óssea (DMO) e nos marcadores bioquímicos de remodelação óssea.

Métodos: Determinámos a função tiroideia – TSH e T4 livre (T4l), parâmetros de DMO regionais (coluna lombar, colo do fémur, trocânter e triângulo de Ward) e parâmetros bioquímicos de remodelação óssea (cálcio, PTH, fosfatase alcalina (FA), osteocalcina e desoxipiridinolina) em 58 mulheres com bócio nodular não tóxico, das quais 41 foram submetidas a terapêutica supressiva com levotiroxina. Em ambos os grupos (com e sem terapêutica com LT4) efectuou-se avaliação bioquímica e densitométrica inicial e final e procedeu-se à avaliação comparativa da variação de cada um dos parâmetros considerados.

Resultados: A população estudada caracterizava-se por uma idade média de 51±13 anos e TSH de 1,77±1,3 uUI/ml. Nenhuma doente apresentava osteopénia/osteoporose regional ou alterações na análise bioquímica. As doentes sob LT4 efectuaram uma dose média de 97,5±32,8 µg/dia por um período médio de 10,3±6,8 meses, correspondendo a uma dose acumulada média de 30,8±24,3 mg. Consi-

derando toda a amostra, comparativamente à avaliação inicial, verificou-se uma redução da TSH (p=0,000) e aumento da T4l (p=0,001), FA (p=0,004) e desoxipiridinolina (p=0,029) no final. Estas variações foram significativamente mais pronunciadas no grupo sob LT4 (p=0,000, p=0,002, p=0,003 e p=0,02, respectivamente). Não encontramos diferenças significativas na variação de qualquer um dos parâmetros da DMO, entre os 2 grupos.

Conclusões: O nosso estudo sugere que embora a terapêutica com LT4, a médio prazo, pareça induzir um aumento da remodelação óssea, não está associada a uma maior desmineralização do osso.

CO17 ASSOCIAÇÃO DO GENÓTIPO DA ACP1, COM EXCESSO DE PESO E RELAÇÃO COM A DISPONIBILIDADE DE RIBOFLAVINA

Apelt N, Silva AP, Ferreira J, Alho I, Marinho C, Teixeira P, Sardinha L, Laires MJ, Mascarenhas MR, Bicho M
Laboratório de Genética e Centro de Metabolismo e Endocrinologia, FML

Introdução: Estudos indicam ligação da actividade da proteína tirosina fosfatase (ACP1) com a obesidade e a sua possível interacção com a redutase do glutatião (RG).

Objectivos: Estudar a relação do genótipo da ACP1 com actividade desta enzima, da redutase do glutatião, e verificar a variação da sua frequência, de acordo com o IMC, numa população feminina.

Métodos: Foi estudada uma amostra de 276 mulheres, com idades compreendidas entre os 19 e os 79 anos (Média±dp=50,78±12,908) tendo 42,3% excesso de peso e 36,9% IMC>30. O genótipo da ACP1 foi determinado por PCR. As actividades enzimáticas da ACP1 (moles de p-nitrofenol libertado/min/gr. Hb) e da redutase de glutatião (RG) (micmol.min⁻¹.gHb⁻¹) foram determinadas no eritrócito, por espectrofotometria. Os métodos estatísticos usados foram a ANOVA, o teste T de *Student* e o teste chi-quadrado.

Resultados: A frequência dos genótipos observada foi: AB=39,9%, BB=33,7%, AA=13,0, BC=7,6% e AC=5,8%. O genótipo AA predominou nas mulheres com excesso de peso em relação aos outros genótipos, e foi mais raro nas mulheres magras. Este genótipo acompanhou-se da mais baixa actividade da ACP1 (272,81±84,25), $p < 0,001$ e pelo contrário da maior actividade da RG (66,20±18,84) $p < 0,001$.

Conclusões: A menor actividade da proteína tirosina fosfatase ou ACP1, ao disponibilizar mais FAD, poderá activar a redutase do glutatião, enzima que reflecte a disponibilidade em riboflavina (vit B2), precursor da coenzima FAD, levando a maior eficiência energética e facilitando o excesso de peso, como no caso do genótipo AA da ACP1.

CO18 MELHORIA DA SINTOMATOLOGIA NEUROPÁTICA EM RATOS DIABÉTICOS APÓS ADMINISTRAÇÃO DE BAIXAS DOSES DE INSULINA

Morgado C^{1,3}, Pinho D^{2,3}, Tavares I^{1,3}

¹Instituto de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina; ²Instituto de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina; ³Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Portugal

A neuropatia diabética afecta cerca de 60% dos doentes diabéticos e reduz substancialmente a sua qualidade de vida. A hiperglicemia é vista como a principal causa da neuropatia diabética, mas estudos recentes sugerem que a insulinoopenia, tem um papel importante na etiopatogenia desta complicação. O objectivo deste estudo foi avaliar a sintomatologia neuropática em ratos diabéticos (glicemia >300 mg/dl) após administração de doses baixas de insulina. A diabetes foi induzida por injeção i.p de estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg) em ratos machos. Os ratos controlo (CON) foram injectados com o mesmo volume de soro. Os ratos diabéticos foram divididos em 2 grupos: ratos tratados com insulina (STZ-INS, n=5) e ratos não tratados (STZ, n=5). Ao grupo STZ-INS foram administradas 2 UI de insulina ultralenta, 3 vezes por semana durante 3 semanas com início aos 7 dias após a indução da diabetes. A avaliação comportamental em resposta à dor foi realizada antes e 4 semanas após a injeção

de STZ ou soro. Utilizou-se o teste de pressão da pata e o teste de flexão da cauda para avaliação da nocicepção mecânica e térmica, respectivamente. Os ratos STZ e STZ-INS apresentaram hiperalgesia mecânica e perda de sensibilidade térmica quando comparados com os ratos controlo (dor mecânica (g), STZ: 64,3±6,0*, STZ-INS: 84,0±4,0* vs CON: 109,7±3,0; dor térmica (s), STZ: 23,6±0,2*; STZ-INS: 15,7±0,7* vs CON: 8,8±0,6; $P < 0,05$). No entanto, os ratos STZ-INS apresentaram melhorias significativas na sintomatologia neuropática quando comparados com os ratos STZ (dor mecânica (g), STZ: 64,3±6,0* vs STZ-INS: 84,0±4,0; dor térmica (s), STZ: 23,6±0,2* vs STZ-INS; $P < 0,05$). Estes resultados reforçam a hipótese do envolvimento da insulina na etiopatogenia da neuropatia diabética, sendo importante o estudo mais pormenorizado dos seus efeitos nas complicações da diabetes associadas a disfunção neuronal. (Financiado pela Fundação Astra Zeneca e FCT - PTDC/SAU/64643/2006).

CO19 NITRIC OXIDE MODULATES THE STIMULATORY EFFECT OF NPY ON CATECHOLAMINE RELEASE FROM HUMAN CHROMAFFIN

Rosmaninho-Salgado J, Araújo IM, Álvaro AR, Mota A, Mendes AF, Duarte EP, Grouzmann E, Cavadas C

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra

The secretory response of chromaffin cells is regulated by neuropeptides co-released with catecholamines. The Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino acid peptide produced by chromaffin cells that has a stimulatory effect on catecholamine release from human chromaffin cells acting through NPY Y3 receptor activation. The aim of our study was to determine the intracellular signalling events coupled to NPY Y3 receptor activation that lead to stimulation of catecholamine (norepinephrine and epinephrine) release from human chromaffin cells (Cavadas *et al.*, 2001). Human chromaffin cells were isolated from adrenal glands obtained from kidney donors and were cultured as previously described (Cavadas *et al.*, 2001). After four days in culture, chromaffin cells were incubated for 10 min with Krebs buffer

(basal release) in the absence or in the presence of drugs. Catecholamines were measured by HPLC with electrochemical detection. The stimulatory effect of NPY (100 nM) on catecholamine release was inhibited in the presence of MAPK, PKC, PKA, NOS and GC inhibitors. The results indicate that the four kinases and NO production are involved in catecholamine release induced by NPY. Furthermore, when cells were incubated with a NO donor it was observed an increase of catecholamine release that was inhibited in the presence of a PKC or GC inhibitor suggesting that PKC and GC are downstream pathways of the stimulatory effect of NPY. In conclusion, NPY induces catecholamine release by a MAPK pathway and through PKA activation that is responsible for NOS activation and NO production that, in turn, activates PKC and GC. The knowledge of these signalling pathways is relevant in pathophysiological conditions when occur an increase of NPY release from adrenal gland. The increase of circulating NPY, activates NPY receptor that induces further adrenal catecholamine release aggravating pathological conditions related to adrenergic receptor activation, such as stress or hypertensive crises.

CO20 IMPACTO DA TERAPÊUTICA DE ASSOCIAÇÃO INSULINA E ATORVASTATINA NO RIM DE UM MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2

Louro T^{1,2}, Matafome P^{1,2,3}, Nunes E^{1,2}, Amaral C^{1,2}, Moedas AR^{1,2}, Monteiro P⁴, Seíça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); ²Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra

A hiperglicemia, a resistência à insulina e a hiperlipidemia são factores que conduzem ao desenvolvimento das complicações microvasculares da diabetes tipo 2, como a nefropatia diabética. Na diabetes há um estado de *stress* oxidativo, de glicosilação não enzimática e de inflamação.

Foi nosso objectivo avaliar os efeitos no rim de uma dieta aterogénica (DA) num modelo

animal de diabetes tipo 2 não obesa, os ratos Goto-Kakizaki (GK) e dos tratamentos com insulina e atorvastatina isoladamente e em associação. Cinco grupos de ratos, com 6 meses, foram estudados: grupo de ratos diabéticos mantidos com dieta *standard* (GK) e 4 grupos de ratos GK mantidos com DA durante 4 meses [grupo só com dieta (DA) e 3 grupos tratados no último mês com insulina (DAI), com estatina (DAE) e com insulina + estatina (DAIE)]. Foram determinados os níveis sanguíneos de glicose e lípidos, a *clearance* da creatinina e os índices de insulino-resistência; os níveis renais de *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) e de Nε-(*carboxymethyl*)lysine (CML), parâmetro inflamatório e de glicosilação não enzimática e parâmetros de stress oxidativo no plasma e na urina, respectivamente.

A DA agravou a glicemia em jejum e o perfil lipídico e a agressão oxidativa das proteínas. Os tratamentos melhoraram os níveis de glicemia em jejum mas somente a associação reduziu a glicemia às 2 h. A estatina melhorou os níveis de CML no rim e do colesterol-HDL. A insulina, isoladamente, melhorou os índices de insulino-resistência, os níveis de colesterol HDL e a agressão oxidativa do DNA. A associação terapêutica melhorou o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina e os níveis de CML e TGF-β1 no tecido renal.

Podemos concluir que a associação insulina e atorvastatina pode ser considerada uma opção terapêutica na redução do desequilíbrio metabólico e dos processos inflamatórios e de glicosilação renais na diabetes tipo 2 com hiperlipidemia.

CO21 ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO LOCUS GNAS EM 2 CASOS DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IB

Tomaz R¹, Sobrinho LG², Fonseca F³, Leite V^{1,2}, Cavaco BM¹

¹CIPM do IPOFG de Lisboa; ²Serviço de Endocrinologia do IPOFG de Lisboa; ³Serviço de Endocrinologia do Hospital Curry Cabral, Lisboa

Introdução: O pseudohipoparatiroidismo tipo Ib (PHP-Ib) é caracterizado por uma desregulação na homeostase do cálcio e fósforo

(hipocalcemia, hiperfosfatemia) e elevados níveis de parathormona (PTH). Estes desequilíbrios bioquímicos/hormonais resultam de uma resistência renal à PTH, cuja acção é mediada por um receptor acoplado a uma proteína G. Esta resistência tem origem no silenciamento da expressão da subunidade Gs-alpha da proteína G, nas células dos túbulos renais proximais, devido a alterações no *imprinting* do locus GNAS, que codifica esta subunidade. Os casos familiares de PHP-Ib estão associados a deleções, herdadas por via materna, no gene STX16 ou no locus GNAS, que resultam na perda de metilação do exão 1A deste locus. Os casos esporádicos surgem associados a alterações na metilação que se estendem a outras regiões do locus GNAS.

Doentes e Métodos: Identificaram-se duas doentes com hipocalcemia, hiperfosfatemia e elevados níveis de PTH, sem anomalias físicas de Osteodistrofia Hereditária de Albright. A doente 1, com 43 anos, apresentava desde há vários anos tetania, comicialidade, parestesias e calcificações nos núcleos da base. A doente 2, com 54 anos, apresentava um quadro clínico de obesidade, ansiedade/depressão e parestesias. Extraiu-se DNA de sangue/saliva das doentes para estudo da metilação e/ou pesquisa de deleções no locus GNAS e gene STX16, por sequenciação e hidrólise enzimática. O estudo genético abrangeu ainda familiares das doentes.

Resultados: Nas duas doentes foram detetados defeitos na metilação em várias regiões do locus GNAS, incluindo a perda de metilação do exão 1A, no entanto, não foram identificadas deleções germinais. Na doente 1, as alterações resultavam de uma isodissomia monoparental paterna não transmissível. A natureza esporádica deste caso foi confirmada pela ausência de alterações no *imprinting* nos seus familiares.

Conclusão: A análise de metilação do locus GNAS, em combinação com a pesquisa de deleções, revelou-se útil no diagnóstico e rastreio de PHP-Ib.

CO22 ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO PIA1/A2 DA GPIIB-IIIA E A PRESENÇA DE ISQUEMIA NA DIABETES TIPO II

Carvalhais V, Pina-Cabral L, Monteiro MC, Oliveira F, Criado B

Ciclo básico e Podologia da Escola Superior de Saúde do Vale do Ave. Instituto Politécnico de Saúde Norte (IPSN), CESPU, cri

Introdução: As doenças trombóticas resultam de interações complexas entre factores genéticos e o meio ambiente, agravando-se com a presença de doenças como a diabetes. Estudos recentes sugerem que determinados polimorfismos das glicoproteínas plaquetárias poderão contribuir para o aumento do risco trombótico. Com este trabalho pretende-se estudar a associação entre o polimorfismo PIA1/A2 da glicoproteína plaquetária IIb-IIIa e o desenvolvimento de aterosclerose obliterante na diabetes mellitus tipo II. O alelo A2 deste polimorfismo tem sido associado a uma maior reactividade das plaquetas em situações de lesão vascular.

Material e Métodos: A caracterização do polimorfismo PIA1/A2 foi efectuada através de RFLP. Foram usados os *primers* 1-GGACTTC-TCTTGGGCTCCT e 2-CTGTCTCCAGGCCCT-TGTC e a enzima de restrição MspI (HpaII). A população estudada foi constituída por um grupo controlo formado por 60 indivíduos sem antecedentes de doença trombótica (Grupo 1), um grupo formado por 25 doentes diabéticos do tipo II sem história clínica de aterosclerose obliterante (Grupo 2) e um grupo formado por 12 doentes diabéticos do tipo II com história clínica de aterosclerose obliterante (Grupo 3).

Resultados: Genótipos dos 3 grupos: Grupo 1: A1/A1 - 43 (71,67%), A1/A2 - 16 (26,70%), A2/A2 - 1 (1,67%), Grupo 2: A1/A1 - 18 (72,00%), A1/A2 - 6 (24,00%), A2/A2 - 1 (4,00%), Grupo 3: A1/A1 - 11 (91,70%), A1/A2 - 1 (8,30%), A2/A2 - 0 (0,00%). Frequências alélicas nos 3 grupos: Grupo 1: A1 - 0,85, A2 - 0,15, Grupo 2: A1 - 0,84, A2 - 0,16, Grupo 3: A1 - 0,96, A2 - 0,04.

Conclusões: Dos resultados obtidos podemos concluir que nos diabéticos sem isquemia a frequência dos alelos estudados não difere significativamente da do grupo controlo. Nos diabéticos com isquemia a presença do alelo A2 parece não estar implicada na ocorrência de aterosclerose obliterante na diabetes mellitus tipo II.

CO23 APLICAÇÃO DE MICROARRAYS NA CARACTERIZAÇÃO DOS CARCINOMAS DA TIRÓIDE DE ORIGEM FOLICULAR

Pita JM, Banito A, Cavaco BM, Leite V
Centro de Investigação de Patobiologia Molecular (CIPM). IPOFG
de Lisboa, EPE

Introdução: As neoplasias da tiróide com origem no epitélio folicular apresentam uma variedade de comportamentos clínicos desde adenomas a carcinomas altamente agressivos. A caracterização dos eventos moleculares envolvidos na progressão de carcinomas indolentes para carcinomas de maior risco poderá contribuir para o desenvolvimento de terapias eficazes no tratamento das neoplasias refractárias.

A tecnologia de microarrays, ao avaliar o transcriptoma humano, tem a potencialidade de identificar novos alvos terapêuticos e caracterizar, a nível molecular, o processo de desdiferenciação celular.

Materiais e Métodos: Foi extraído RNA total de 15 carcinomas papilares (PTC) – 7 variantes clássicas e 8 variantes foliculares, 4 carcinomas foliculares (FTC) e 5 carcinomas pouco diferenciados (PDTC) procedendo-se à hibridação de microarrays de oligonucleótidos GeneChip HG U133 Plus 2.0 da Affymetrix e à pesquisa das mutações mais frequentes nestes carcinomas. Alguns dos genes diferencialmente expressos foram validados por *Real-Time PCR* num grupo independente de amostras.

Resultados: A análise da expressão génica permitiu separar os FTC, os PTC e os PDTC e correlacionar os perfis de expressão com as mutações no gene RAS e no gene BRAF. Por comparação dos carcinomas com tecido tiroideu normal identificaram-se processos biológicos alterados como a adesão e a proliferação celular, sendo 11 genes significativamente sub-expressos em todos os carcinomas. Observou-se que os PDTC têm uma expressão heterogénea, possuindo maioritariamente genes sub-expressos em relação aos carcinomas bem diferenciados. Por sua vez, os genes sobre-expressos nestes carcinomas, estão maioritariamente envolvidos no ciclo celular e incluem genes pertencentes a assinaturas moleculares que têm sido associadas

à desdiferenciação celular e a um prognóstico mais reservado de outras neoplasias.

Conclusão: A análise dos perfis de expressão permitiu distinguir os vários carcinomas da tiróide e identificar genes potencialmente importantes na progressão dos carcinomas bem diferenciados para carcinomas pouco diferenciados.

CO24 ESTUDO DO POLIMORFISMO I/D DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA (ECA) NA OBESIDADE

Mascarenhas MR^{1,2}, Ferreira J¹, Calisto C¹, Coelho C¹, Jacinto D², Conceição C², Teixeira P³, Sardinha L³, Bicho M¹

¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia - Laboratório de Genética - Faculdade de Medicina de Lisboa; ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda; ³Núcleo de Exercício e Saúde - Faculdade de Motricidade Humana

Introdução: O sistema renina-angiotensina desempenha um papel importante na patogénese de diversas doenças metabólicas. Recentemente, foi demonstrado que este sistema é expresso no tecido adiposo onde a angiotensina II estimula a produção de prostaciclina que impulsiona a conversão dos preadipócitos em adipócitos. O ECA converte a angiotensina I em angiotensina II. O gene que o codifica possui um polimorfismo I/D de 287 pb no intrão 16 estando o alelo D associado a uma actividade sérica do ECA mais elevada.

População e Métodos: Foram estudadas 55 mulheres com IMC < 25Kg/m² (IMC=22,71±1,97 kg/m², 50,81±14,68 anos) e 226 mulheres com excesso de peso ou obesas (IMC=30,20±4,08 kg/m², 51,76±13,32 anos). A genotipagem foi feita por PCR e aos resultados foram aplicados os testes *Chi-square* e *Odds Ratio* do *Primer of Biostatistics* tendo sido considerado como significância estatística p<0,05.

Resultados: Foram encontradas diferenças estatísticas significativas na distribuição alélica e genotípica entre o grupo controlo e o patológico. As mulheres portadoras da deleção apresentam um risco acrescido para o desenvolvimento de excesso de peso ou obesidade (OR=1,963 IC 95% [1,273-3,027] P<0,01).

Conclusões: O alelo D do polimorfismo estudado poderá ser um factor de predisposição para o desenvolvimento de obesidade. Estando este alelo associado a uma maior actividade enzimática, os seus portadores deverão apresentar níveis mais elevados de angiotensina II e, conseqüentemente, uma maior estimulação do processo de formação de adipócitos e do desenvolvimento de obesidade.

CO25 O EFEITO DA ASSOCIAÇÃO INSULINA E ATORVASTATINA NAS LESÕES HEPÁTICAS

ESTUDO NUM MODELO ANIMAL DE DIABETES
TIPO 2 COM HIPERLIPIDEMIA

Matafome P^{1,2,3}, Nunes E¹, Louro T^{1,2}, Amaral C^{1,2}, Rodrigues L^{1,2}, Crisóstomo J^{1,2}, Moedas AR¹, Monteiro P⁴, Cipriano A⁵, Seiça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, FMUC; ²Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra, Portugal; ⁵Serviço de Anatomia Patológica, HUC, Universidade de Coimbra

O excesso de peso associa-se a complicações hepáticas, como esteatose e inflamação, sendo estas agravadas por insulinoresistência. No entanto, as opções terapêuticas são escassas, devido à ausência de estudos clínicos neste sentido.

Foi nosso objectivo avaliar as alterações hepáticas provocadas por uma dieta rica em gorduras, num modelo animal de diabetes tipo 2 não obesa, numa idade jovem, e também compreender o impacto da associação de insulina e atorvastatina nas lesões hepáticas.

Foram estudados 5 grupos experimentais de ratos Goto-Kakizaki (GK), um modelo animal de diabetes tipo 2, mantidos com uma dieta *standard* laboratorial (DN) ou com uma dieta gorda entre os 2 e os 6 meses de vida. Um grupo foi mantido apenas com dieta gorda (DA) e três grupos foram tratados com insulina (DAI) ou atorvastatina (DAA) ou insulina e atorvastatina (DAIA) no último mês.

A dieta gorda aumentou o peso corporal e agravou a hiperglicemia em jejum, o perfil lipídico e o conteúdo hepático em lípidos. Observou-se um aumento dos níveis de proteína C reactiva (PCR) e dos marcadores hepáticos de inflamação e “stress” oxidativo e um processo inflamatório portal, sem esteatose.

A insulina e atorvastatina, isoladamente, melhoraram os ácidos gordos livres no plasma e o colesterol HDL. Ambas as drogas reduziram parcialmente a infiltração inflamatória portal.

Apenas a insulina permitiu uma marcada redução dos marcadores hepáticos de “stress” oxidativo.

A associação terapêutica, melhorou o perfil glicémico, o colesterol-HDL, os ácidos gordos livres e diminuiu o IA, a PCR e os marcadores inflamatórios hepáticos. Este tratamento aumentou também os efeitos da insulina na diminuição dos marcadores de “stress” oxidativo hepático e reduziu, quase totalmente, a infiltração inflamatória portal.

Estes resultados permitem concluir que esta associação representa uma opção terapêutica eficaz na redução do risco metabólico e de complicações hepáticas em pacientes com diabetes tipo 2 e hiperlipidemia.

CO26 TESTOSTERONA LIVRE DOSEADA OU CALCULADA?

Elias L, Mendes A, Conceição J, Matos MR
Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Endocrinologia. Hospital Egas Moniz

Introdução: O doseamento da Testosterona Livre é uma das provas diagnósticas mais importantes na avaliação do estado androgénico. Os métodos directos são complexos, demorados, alguns com a utilização de substâncias radioactivas, pelo que há uma tendência para estudar a utilização de valores calculados através da Testosterona Total e das suas proteínas transportadoras, Albumina e SHBG (globulina de transporte das hormonas sexuais).

Objectivos: Comparar um método de doseamento directo da Testosterona Livre (TLd) com a Testosterona Livre calculada (TLc) e a Testosterona Biodisponível calculada (TBc), a partir do doseamento da Testosterona Total e da SHBG.

Material e Métodos: Foram utilizadas 93 amostras da nossa rotina, solicitadas no contexto da avaliação androgénica (Homens: 50, Mulheres: 53). A Testosterona Total e a SHBG foram quantificadas por ensaio imunoenzimático/quimioluminescência, completamente automatizado. O doseamento da Testosterona Livre foi

efectuado por radioimunoensaio. A Testosterona Livre calculada e a Testosterona Biodisponível calculada foram determinadas a partir do algoritmo de Vermeulen/Kaufman que utiliza as concentrações da Testosterona Total, da SHBG e da Albumina, tendo em conta as constantes de dissociação das proteínas de ligação.

Resultados: A análise de regressão entre Testosterona Livre doseada e Testosterona Livre calculada mostra as equações a seguir mencionadas. Homens: $TLc=8,59 \times TLd-0,69$ ($r=0,85$). Mulheres: $TLc=5,4286 \times TLd+0,3286$ ($r=0,68$). Há uma boa correlação entre Testosterona Livre doseada directamente e Testosterona Biodisponível calculada. Homens ($r=0,86$). Mulheres: ($r=0,82$).

Conclusão: A Testosterona Livre e Testosterona Biodisponível calculadas, permitiriam avaliar o estado androgénico de uma forma menos laboriosa, totalmente automatizada, comparando com os métodos directos que além de estarem sujeitos a muitas interferências não estão disponíveis na maioria dos serviços. No entanto, a importância clínica e a variabilidade entre os métodos devem ser consideradas quando se decide uma mudança.

CO27

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM IDADE PEDIÁTRICA

CASUÍSTICA DE 15 ANOS DE CONSULTA DE DIABETES PEDIÁTRICA (CDP) DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA (HGO)

Coelho C, Saraiva C, Velloza A, Manita I, Cordeiro MC, Raimundo L, Portugal J
Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

A necessidade de uma consulta individualizada multidisciplinar para abordagem da DM1 é há muito reconhecida, existindo esta valência na maioria dos hospitais. Propusemo-nos realizar a casuística da CDP.

Material e Métodos: Revisão de processos da CDP de 1992 a 2007 ($N=132$). Parâmetros avaliados: Idade/sexo. Idade média; local e ano de diagnóstico; duração média da doença; distribuição sazonal; destino dos doentes.

Actualmente em seguimento $N=73$ doentes. Avaliação: controlo metabólico do último ano;

presença de retinopatia (RD), nefropatia diabéticas (ND); esquema insulínico. A A1c média serviu para dividir os doentes em grupos: A – ($A1c \leq 7,5\%$), B – ($\geq 7,6\% \leq 8,5\%$), C – ($A1c \geq 8,6\% \leq 10\%$); D – ($A1c \geq 10,1\% \leq 12\%$), E – ($A1c \geq 12,1\%$). A A1c média foi calculada pelos 5 últimos valores, avaliados pelo método DCA 2000.

Resultados: $N=132$. 50%M e 50%H. Idade média de diagnóstico – 9 anos (Max: 20 Min: 0,6 anos), duração média da doença 6,3 anos ($DP \pm 4,3$ ano). Vieram de outras instituições 22 doentes, 110 casos foram diagnosticados no HGO. O número de novos casos manteve-se Idêntico nos últimos 10 anos ($\pm 7,9$ casos/ano). Verificou-se distribuição sazonal preferencial nos meses de inverno/primavera, com um pico no verão. Transitaram entretanto para a consulta de adultos 26 doentes, 14 abandonaram a consulta e 19 estão noutras instituições. Mantêm-se em seguimento 73 doentes, (36M/37H). Duração média da doença 4,6 anos ($DP \pm 3,3$). A1c: grupo A-9% e B-25,3%. 66% apresenta mau controle metabólico (grupos C/D/E) com predomínio do sexo feminino (59%). O esquema insulínico mais utilizado são ≥ 3 administrações análogos de acção rápida e 2 administrações de insulina de acção intermédia. Fazem contagem de HC 40% dos doentes. Apenas 18% pratica desporto de forma regular. Dos doentes rastreados constata-se a ausência de RD e ND em 1 doente.

Comentários: Pelo seu particular interesse realça-se: o mau controle metabólico encontrado no sexo feminino, a baixa adesão dos jovens à prática desportiva regular e a baixa incidência das complicações crónicas avaliadas.

CO28

INSULINOMAS

CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

Velloza A¹, Manita I¹, Coelho C¹, Silva HL², Saraiva C¹, Passos D¹, Cordeiro M¹, Raimundo L¹, Portugal J¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada; ²Serviço de Cirurgia do Hospital S. Maria.

Introdução: Os insulinomas são tumores neuro-endócrinos com origem nos ilhéus pancreáticos, que produzem insulina em excesso, cuja

incidência estima-se em 1-3 casos/milhão/ano. São mais frequentes na quinta década e no sexo feminino. O diagnóstico laboratorial baseia-se na detecção de níveis inapropriadamente elevados de insulina na presença de hipoglicémia. A localização imagiológica pré-operatória é muitas vezes complexa, sendo necessário nestes casos, exploração cirúrgica conjugada com exames intra-operatórios. A terapêutica médica está indicada como preparação pré-operatória e nos doentes em que a cirurgia está contra-indicada ou não foi curativa.

Objectivo: Estudo retrospectivo dos doentes com o diagnóstico de insulinoma seguidos no Serviço de Endocrinologia (Janeiro 1993 a Novembro 2007).

Material e Métodos: Analisaram-se os seguintes dados: idade, sexo, clínica, avaliação laboratorial e imagiológica pré-operatória, terapêutica e evolução.

Resultados: Foram estudados 8 doentes (6F: 2M) com idade média de 53,5±19,7anos. O diagnóstico de insulinoma foi confirmado em todos com prova de jejum prolongado (glicémia mínima de 35,4±8,8 mg/dl, insulinémia 18,77±8 µU/ml, péptido C4,1±2,2 ng/ml).

	Sexo	Idade (anos)	Sintomas	Localização pré-operatória	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico
1	F	64	N, A	Cabeça	Diazóxido (pré-operatório)	Enucleação
2	M	42	N	Sem localização	Diazóxido (pré-operatório) Octreótido (pós-operatório)	1º Pancreatectomia caudal 2º Pancreatectomia subtotal
3	F	25	N, A	Cauda	Diazóxido (pré-operatório)	Pancreatectomia caudal
4	F	79	N	Cauda (?)	Octreótido	-
5	F	49	N	Corpo	Diazóxido (pré-operatório)	Enucleação
6	F	31	N, A	Sem localização	Diazóxido (pré-operatório)	Pancreatectomia subtotal (ecografia intra-operatória)
7	F	68	N	Transição corpo/cauda	Diazóxido + hidroclorotiazida (pré-operatório)	Pancreatectomia distal
8	M	70	N	Sem localização	Diazóxido + hidroclorotiazida	-

N – sintomas neuroglicopépticos; A – sintomas adrenérgicos

Conclusão: Dos 8 doentes estudados, os exames imagiológicos pré-operatórios localizaram o tumor em 5 dos casos. Nos doentes sem localização pré-operatória, a evolução foi mais complicada, exigindo uma cirurgia mais alargada.

CO29 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO TRANSPLANTE RENOPANCREÁTICO (TRP) OBTIDOS ENTRE OS PRIMEIROS TRINTA COM OS ÚLTIMOS 30 DOENTES

Vaz D, Martins L, Dias L, Henriques C, Oliveira F, Seca R, Lhamas A, Esteves S, Ribeiro A, Almeida R, Teixeira M, Dores J

Serviços de Endocrinologia, Nefrologia, Cardiologia, Medicina Interna, Urologia, Oftalmologia, Cirurgia Vasculare e Cirurgia Geral. HGSA.

Objectivos: O TRP é uma opção terapêutica disponível desde 2000 neste centro. Analisamos características dos transplantados discriminando primeiros e últimos 30.

Doentes e Métodos: 60 Doentes; 2 grupos (M/F 16/14 vs 7/23). Analisamos a duração total do internamento, internamento em Cuidados Intensivos; necessidades transfusionais peri-operatórias; duração de insulinoterapia após transplante; reintervenções e sobrevida dos enxertos e dos doentes.

Resultados: Duração do internamento foi 32,4±20,3 no 1º Vs 29±26,1 dias no 2º grupo e duração de internamento na UCI foi 4,6±10,11 no 1º Vs 3,7±7,6 dias no 2º grupo. Necessidade transfusional (unidades GR) foi 8±7,4 no 1º Vs 6±4,3 no 2º grupo. Duração de insulinoterapia (dias) foi 1,5±1,56 no 1º Vs 0,7 ± 1,2 no 2º grupo. Duração de hemodiálise (dias) foi 13 (1 doente) no 1º e 1,4±2,9 (10 doentes) no 2º grupo. 43% no 1º e 30% no 2º grupo necessitou de re-intervenção, número de re-intervenções foi 1,5±2,4 (total 38) no 1º e 0,4±0,74 no 2º grupo (total 11). Motivos para re-intervenções no 1º e no 2º grupo foram hemorragia (26% e 36%), trombose (8% e 18%), infecção (61% e 37%), complicação cirúrgica (5% e 9%). Sobrevida do enxerto pancreático, renal e do doente foi 80%, 97% e 93% no 1º e 83%, 90% e 93% respectivamente no 2º grupo.

Conclusões: A duração do internamento diminuiu no 2º grupo; a duração de internamento em UCI foi idêntica nos dois grupos; necessidades transfusionais e de insulina diminuíram no 2º grupo. O total de re-intervenções foi superior no 1º grupo; do 1º para o 2º grupo diminuíram as complicações infecciosas com aumento relativo de outras. Sobrevida de enxerto pancreático e renal aumentou e diminuiu respectivamente no 2º grupo; a sobrevida dos doentes foi idêntica.

CO30 BOMBAS INFUSORAS DE INSULINA EXPERIÊNCIA DO HGSA

Wernicke M¹, Melo-Rocha G¹, Bandeira A², Borges T², Dores J¹, Vilaverde J¹, Bacelar C¹, Freitas C¹, Amaral C¹, Carvalho R¹, Silva C¹, Pichel F¹, Cardoso H¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Doenças do Metabolismo do HGSA – Porto; ²Serviço de Pediatria, HGSA, Porto

O objectivo deste trabalho foi caracterizar os doentes em tratamento com Bomba Infusora de Insulina seguidos no HGSA na consulta de Endocrinologia de adultos, pediátrica e na consulta de endocrinologia e gravidez.

Foram analisados os dados de 24 doentes, (3 crianças, 6 adolescentes, 15 adultos) com diabetes tipo 1. A média de idade foi 13,4 anos nas crianças e 41,3 nos adultos (limites 6 e 62 anos). A idade média à data da instituição da bomba foi nas crianças e adolescentes de 10,9 anos (4,2-17,9) e nos adultos de 39 (29,6-61,7).

O tempo médio de evolução da diabetes foi de 6,8 anos na idade pediátrica e 20,2 anos nos adultos. (4,6-39,1). O tempo médio de permanência com bomba é de 2,0 anos (0,4-5,5).

As principais indicações terapêuticas foram instabilidade glicémica, hipoglicemias graves e má evolução estatural. Uma mulher engravidou após colocação de bomba com recém-nascido de termo com peso adequado e em duas foi iniciada a bomba como preparação para gravidez. Numa das crianças foi suspensa a utilização da bomba por persistentes esquecimentos na administração de *bolus* com múltiplos internamentos por descompensação metabólica.

Nas 8 crianças e adolescentes que mantêm o tratamento, observou-se uma diminuição da HbA1c prévia de 9,1% para 8,2% ao fim de um ano ($p=0,038$) e nos adultos de 8,2 para 6,9 à data actual ($p=0,002$). O IMC permaneceu estável.

O tempo médio de permanência com bomba é de 2 anos (limites 0,4 e 5,5 anos).

Não se verificou nenhum episódio de hipoglicemia grave após colocação da bomba nas crianças ou nos adultos. Todos os doentes e seus pais referiram alto grau de satisfação com melhoria da qualidade de vida. As vantagens foram estabilidade glicémica e o evitar das múltiplas injeções, o principal inconveniente sendo o custo do aparelho e consumíveis.

CO31 FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES TIPO 2 SERÁ QUE SEGUIMOS AS RECOMENDAÇÕES?

Rodrigues E¹, Sousa A¹, Gonçalves A², Dias P², Araújo V², Maciel J², Medina JL¹

¹Serviços de Endocrinologia e ²Cardiologia. Hospital de S. João, EPE e Faculdade de Medicina do Porto

Objectivo: Avaliar o grau de controlo de factores de risco cardiovascular e a utilização de fármacos cardioprotectores em doentes com diabetes tipo 2 (DM2) internados por síndrome coronária aguda (SCA).

Doentes e Métodos: Estudo prospectivo de doentes internados consecutivamente no Serviço de Cardiologia por SCA. Utilizaram-se os seguintes parâmetros para definir bom controlo: hemoglobina glicada (HbA1c) <6,5%, níveis de colesterol LDL (C-LDL) <100 mg/dl, colesterol HDL (C-HDL) >40 mg/dl, triglicéridos (TG) <150 mg/dl, índice de massa corporal (IMC) <25 Kg/m², perímetro da cinta (PC) <80 cm nas mulheres e <94 cm nos homens, e ser não fumador.

Resultados: Num total de 418 doentes internados por SCA, 125 (31,3%) tinham DM2. A idade média foi de 63,8±9,9 anos, sendo 91 (72,8%) homens e 34 (27,2%) mulheres. A HbA1c foi <6,5% em 34 (27,4%) doentes, <7% em 54 (43,5%), 7 a 8% em 21 (16,9%) e ≥8% em 49 (39,5%). Apenas 40 (32,5%) doentes tinham C-LDL <100 mg/dl, mas 63 (52,1%) tinham C-HDL >40 mg/dl e 61 (51,3%) TG <150mg/dl. Vinte doentes (16,9%) tinham homocisteína elevada e 36 (33,3%) Lp(a) elevada (>30 mg/dl). Só 14 doentes (12,5%) tinham IMC <25 Kg/m² e 5 mulheres (4,5%) e 32 homens (28,8%) tinham um PC <80 ou <94 cm respectivamente. Quarenta e oito (38,7%) doentes eram não fumadores. Antecedentes de EAM em 31 (25%), HTA em 94 (75%), AVC em 15 (12%) e doença vascular periférica em 21 (17%) doentes. O uso de antiagregante plaquetário apenas se verificou em 69 (56,5%) doentes e de estatina em 68 (55,3%).

Conclusões: Estes dados demonstram um mau controlo de factores de risco cardiovascular modificáveis na população estudada, sublinhando a necessidade de um maior esforço na implementação das actuais recomendações, de forma a prevenir a doença cardiovascular nos doentes diabéticos.

CO32 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE OCTREOTIDA-LAR EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA, NÃO TRATADA PREVIAMENTE

Luque-Ramírez M¹, Rey G², Varela C³, Albero R⁴, Halperin I⁵, Moreiro J⁶, Soto A⁷, Casamitjana R⁸ y Grupo Multicéntrico Español para el estudio de la Acromegalia [Benito P (H. Reina Sofia de Cordoba); Cordido F (H. Juan Canalejo, A Coruña); Lucas T (Clínica Puerta del Hierro, Madrid); Del Pozo C (H. de Terrassa); Garcia JA (H. Carlos Haya, Malaga); Picó A (H. Gral Alicante); Ruiz P (H. 12 Octubre, Madrid); Vendrell J (H. Joan XXIII, Tarragona); Ruiz E (H. Gral Yagüe, Burgos); Webb S (H. Sta Creu i St. Pau, Barcelona). Gilabert M (Departamento Médico. Novartis Oncology. Barcelona)]

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Universitário de La Princesa. Madrid; ²Serviço de Radiodiagnóstico. Hospital Ruber Internacional. Madrid; ³Secção de Endocrinología e Nutrição. Hospital del Norte. Madrid; ⁴Serviço de Endocrinologia. Hospital Miguel Server. Zaragoza; ⁵Serviço de Endocrinologia. Hospital Clínic. Barcelona; ⁶Serviço de Endocrinologia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca; ⁷Centro de Diagnóstico y Tratamiento Hospital Virgen del Rocío; ⁸Serviço de Endocrinologia. Hospital Clínic. Barcelona. Espanha.

Objectivo: Evolução do tamanho tumoral e da GH/IGF-I depois de tratamento de primeira linha com Octreotida-LAR em pacientes acromegálicos.

Métodos: N: 19 [52±14 (29-79) anos; 14 macroadenomas]. Intervenção: administração de Octreotida-LAR. Determinação de GH/IGF-I basal (V0) e a 12 (V12) meses de tratamento, e tamanho tumoral basal, e aos 12 meses. Determinação de volume: RM potenciada em T1 (espessor de corte: 1 mm; dose média de gadolínio). Três determinações mediante definição do contorno do adenoma em cortes coronais, apoiando-se da reconstrução axial e sagital (programa Neuronautas®). Seis pacientes não cumpriram o protocolo. A análise realizou-se para os que terminaram o estudo e com intenção de tratar.

Resultados: Diminuição do volume tumoral (V0-V12): 1620±954 vs 1289±864 mm³, t=3,415, p=0,005; ITT: t=2,956, p=0,008). Dez (78%) pacientes diminuíram tamanho, 8 (62%) com um decréscimo > 25%. Dois pacientes incrementaram < 5%, e um paciente 15%. Diminuição GH/

IGF-I (V0-V12): GH: 17,1±13,4 vs 5,0±6,2 µg/L; t=4,998, p<0,001; ITT: t=4,714, p<0,001; IGF-I: 1012±344 vs 443±265 µg/L, t=5,310, p<0,001; ITT: t= 5,617, p<0,001. Un 50% normalizou IGF-I com um decréscimo de GH >50% respeito ao nível basal.

Conclusões: Octreotida-LAR como terapia primária acompanhou-se por um decréscimo significativo do tamanho tumoral estritamente calculado, assim como de GH e IGF-I depois de 12 meses de tratamento na maioria dos pacientes. Dado que uma parte importante do êxito da extirpação cirúrgica depende do tamanho tumoral, os análogos de somatostatina postulam-se não só como adjuvantes da cirurgia e/ou radioterapia, senão como tratamento primário, especialmente em pacientes com alto risco cirúrgico.

CO33 HIPOPITUITARISMO ANTERIOR POR EVENTOS NEUROLÓGICOS GRAVES (ENG)

III REVISÃO CASUÍSTICA

Aragón C¹, Varela C², Álamo M³, Paniagua A¹, Pavón I¹

¹Serviço de Endocrinologia Hospital Ramón y Cajal. Madrid; ²Secção de Endocrinologia e Nutrição. Hospital del Norte. Madrid; ³Serviço de Neurocirurgia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Serviço de Endocrinologia e Nutrição. Hospital de Getafe. Madrid. Espanha.

Existem evidências de que ENG como Traumatismo Craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus podem causar hipopituitarismo (prevalência 20-80% segundo séries). Estamos a realizar um estudo descritivo, colaborativo e transversal cujo objectivo e avaliar a função hipofisária anterior trás ENG. Apresenta-se a III análise casuística.

Material e Métodos: Até agora incluímos 60 pacientes atendidos por TCE, HSA o ictus em hospitais de Madrid, Espanha. Recolheram-se dados sócio-demográficos e a gravidade da situação medida pela escala do coma de Glasgow (GCS) à entrada. Realizaram-se determinações hormonais *basales* (cortisol, LH, FSH, testosterona/estradiol, TSH, T4 livre, prolactina e IGF-1) e trás estímulo: hipoglicemia insulínica para GH e cortisol (*test* de glucagón e Synacthen em caso de contra-indicação). Os pacientes contestaram

o questionário Qol-AGHDA e SF-36. A análise estatística foi feita com SPSS 12.0 e os resultados têm de média±SD.

Resultados: A idade do estudo foi 38,1±15,7 anos. Dezanove pacientes (31,7%) foram mulheres. O tempo de decorreu entre o ENG e o estudo foi de 3 meses e 14 anos. O ENG mais frequente foi de TCE, 48/60 (80%), 10 HSA (16,7%) e 2 ictus (3,3%). A pontuação no GCS foi 11,6±4,2. No que diz respeito a dados hormonais encontramos níveis baixos de T4 livre num paciente, de cortisol noutra, de testosterona em 10/49 homens e de IGF-1 em 18 (30%). Só uma paciente apresentou hipogonadismo secundário. As provas de estímulo para GH mostraram baixos resultados em 17/60 (28,3%). Nenhum paciente apresentou alterações na resposta de cortisol. Não se encontrou correlação com a pontuação QolAGDHA e deficit de GH.

Conclusão: Os nossos resultados confirmam trabalhos já realizados, encontrando deficit de função hipofisária nos pacientes que sofreram um ENG, afectando na maioria dos casos o eixo somatotrofo, seguido pelo gonadotrofo.

CO34 CRANIOFARINGIOMAS, CLÍNICA, TRATAMENTO E RESULTADOS

Barreiros E¹, Barreiros L¹, Miguens J², Távora L², Pimentel J³, Campos F⁴, Novais M⁴, Cravo I⁴, Mascarenhas F⁵, Lobo Antunes J², Galvão-Teles A¹, Carmo I¹

Serviços de ¹Endocrinologia, ²Neurocirurgia, ³Neuropatologia, ⁴Oftalmologia e ⁵Radioterapia. HSM, Lisboa.

Doentes e Métodos: 69 doentes (3 a 79 anos), 23 crianças (12F e 11M) e 46 adultos (18F e 28M). Clínica: cefaleias, náuseas, vômitos, atraso pubertário, paragem crescimento, obesidade, amenorreia, compromisso visão campos até amaurose e parésias oculomotoras. Nas crianças deficiência GH/TSH (76,1%), adultos deficiência LH/FSH (95,2%) e GH/TSH 66,6%. A DI 24%. Cirurgia e RT (36 doentes) de 45 a 60 Gy. Grupos de 0 a V: grupo 0 só cirurgia, o I, II, III, IV e V 1 a 5 cirurgias e RT.

Resultados: Crianças – Grupo 0 (2) sem recidiva ao fim de 5,5 e 19 anos; uma falecida. Grupo I (7) s/ recidiva entre 1,5 e 14 anos; Grupo II (4) s/ recidiva entre 3 a 16 anos; Grupo III (5) 2

s/recidiva e 3 falecidas. Grupo IV (2) 1 s/recidiva 12 anos e 1 falecida; Grupo V (1) bem após 20 anos. Adultos – Grupo 0 (23) 13 s/recidiva, 7 s/ follow-up e 2 falecidos, outra causa; Grupo I (10) 8 s/recidiva de 6 meses a 19 anos, 2 perdidos; Grupo II (8) 7 s/recidiva de 5 a 18 anos, 1 perdido. Grupo III (1) s/recidiva após 17 anos; Grupo IV (2) s/recidiva de 10 a 12 anos. A DI (10 crianças e 23 adultos) foi a complicação mais frequente.

Conclusões: Os CFG têm maior morbidade e mortalidade que os tumores da hipófise. O panhipopituitarismo é frequente, a DI 24% quando do diagnóstico aumenta no pós-operatório. A cirurgia é agressiva e os melhores resultados ocorreram nos grupos I e II.

CO35 APOPLEXIAS HIPOFISÁRIAS CASUÍSTICA DO HGO

Manita I¹, Vellozo A¹, Coelho C¹, Passos D¹, Cordeiro M¹, Tomé J², Raimundo L¹, Portugal J¹, Sá M²

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Neurocirurgia. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

Introdução: A apoplexia de um tumor hipofisário é um distúrbio raro, resultante da hemorragia ou necrose de uma massa selar pré-existente, mais frequentemente um macroadenoma. Caracteriza-se por uma quadro de instalação súbita de cefaleias intensas, alterações campimétricas e da motilidade ocular, frequentemente acompanhadas de sinais de hipopituitarismo. O tratamento cirúrgico está indicado sempre que ocorrem alterações visuais ou depressão do estado de consciência, sendo o tratamento médico reservado apenas para situações clínicas menos graves.

Objectivo: Descrever a evolução dos doentes com apoplexia de tumor hipofisário seguidos no HGO desde 1996 até 2007.

Material e Métodos: Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, tempo de instalação, forma de apresentação, evolução endocrinológica, oftalmológica e imagiológica, factores precipitantes, tipo de intervenção e complicações pós-operatórias.

Resultados: Identificaram-se 16 doentes (8 do sexo feminino e 8 do masculino) com idade média de 63,2A (min 44A; máx 82A).

O tempo médio de instalação foi de 2,5 dias (min 1; máx 7). Em 5 doentes foi identificada causa precipitante: testes dinâmicos, quimioterapia, enoxaparina e estrogénios. As formas de apresentação mais frequentes foram: cefaleias intensas (81,3%), oftalmoparésia (62,5%) e diminuição da acuidade visual (56,3%). Foram submetidos a cirurgia 11 doentes, por existência de depressão estado de consciência, oftalmoparésias extrínsecas, diminuição acuidade visual e/ou atingimento dos seios cavernosos. Um doente faleceu por encefalopatia anóxica, nos restantes observou-se melhoria clínica. A avaliação hormonal evidenciou panhipopituitarismo em 9 doentes, hipotiroidismo e hipogonadismo hipogonadotrófico em 2 casos, 1 doente com hipogonadismo e insuficiência supra-renal e 3 doentes sem alterações.

Conclusão: Salientamos a importância do diagnóstico precoce, dada a potencial gravidade desta patologia pelas suas lesões neurológicas. Nesta casuística a evolução foi favorável, com a maioria dos doentes com recuperação visual e neurológica. No entanto, observou-se uma elevada prevalência de défices hormonais permanentes com necessidade de terapêutica substitutiva.

CO36 RADIOTERAPIA NA ACROMEGALIA CASUÍSTICA NACIONAL

Duarte S⁴, Paiva I¹, Marques O², Barreiros L³, Cortez L⁵, Marques AP⁶, Sobrinho L⁷, Horta C⁸ e Grupo de Estudo dos tumores da hipófise
Serviços de Endocrinologia dos Hospitais: ¹U. Coimbra, ²S. Marcos, ³Sta Maria, ⁴Egas Moniz, ⁵Curry Cabral

Introdução: Numa revisão recente considerava-se haver ainda um papel para a radioterapia (RT) no tratamento da acromegalia. Aproximadamente 10-20% de todos os doentes com acromegalia poderão requerer RT para o controlo hormonal ou do efeito de massa do tumor.

Objectivos: Avaliar a eficácia e a segurança da RT nos doentes com acromegalia em Portugal.

Material e Métodos: Estudo multicêntrico, retrospectivo com revisão dos resultados da RT nos doentes com acromegalia, analisados com o programa SPSS®.

Resultados: Recebemos 114 resultados de RTs recebidos dos 8 Centros participantes, com mediana de idade de 40,6±14 anos sendo 69% do sexo feminino. Quanto às dimensões todos macro excepto 4 (microadenomas) mas muitos n/ especificados. A IHQ foi positiva para GH em 25% dos casos em 16 para GH e PRL mas 46% n/ foram especificados. A cirurgia transesfenoidal foi a primeira terapêutica em 47,6% dos doentes seguida pelas restantes abordagens. Houve 4,8% em que a terapêutica médica foi a primeira opção e 6,5 % que fizeram RT como 1ª terapêutica antes da década de 1980. O tipo de RT foi quase sempre convencional fraccionada. Quanto aos resultados da terapêutica 34% entraram em remissão, em 30% há persistência de doença e 30% têm a doença controlada sob terapêutica médica. Os efeitos secundários foram escasso e muitas vezes temporários como astenia, cefaleias e náuseas durante a RT e alopecia local que quase sempre resolveu passados alguns meses. Foram registadas em 2% dos doentes alterações da memória. Os déficits cognitivos; da memória e os AVC ocorreram em igual percentagem.

Actualmente já faleceram 10% dos doentes perderam-se 19% e os restantes estão em seguimento.

Conclusões: Esta recolha de dados é muito incompleta com limitada capacidade para explorar correlações. Sofre das dificuldades dos trabalhos retrospectivos mas não identifica elevada morbi-mortalidade da RT nos doentes com acromegalias em Portugal.

IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA

59ª Reunião Anual da SPEDM

1st Joint Meeting SEEN/SPEDM

RESUMOS / CARTAZES

P1

RESTRIÇÃO CALÓRICA E LÍPIDOS NA DIABETES TIPO 2:

EFEITOS NOS NÍVEIS SISTÉMICOS E HEPÁTICOS

Amaral C^{1,2}, Matafome P^{1,2,3}, Rodrigues L^{1,2}, Crisóstomo J^{1,2}, Louro T^{1,2}, Nunes E¹, Monteiro P⁴, Seiça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, FMUC; ²Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra; ⁵Serviço de Anatomia Patológica, HUC, Universidade de Coimbra

A diabetes mellitus é uma doença metabólica associada a alterações dos hábitos alimentares e ao sedentarismo das sociedades ocidentais. O consumo exagerado de gorduras conduz a uma desregulação da homeostase lipídica.

Sendo a restrição calórica a única intervenção não genética capaz de retardar o desenvolvimento de um largo espectro de alterações fisiopatológicas, foi nosso objectivo avaliar o efeito de uma dieta hipocalórica em ratos normais (Wistar – W) e em ratos com diabetes tipo 2 não obesa (Goto-kakizaki – GK) nas enzimas hepáticas e nos níveis lipídicos sistémicos e do fígado.

Neste trabalho foram estudados 4 grupos experimentais de ratos com 6 meses de vida, submetidos a uma dieta normal (W e GK) ou hipocalórica nos dois últimos meses (W restrição calórica – WRC; GK restrição calórica – GRC).

Os ratos GK apresentaram menor peso corporal, hiperglicemia em jejum e níveis aumentados de hemoglobina glicosilada (HA1c).

Em ambas as estirpes houve uma redução do peso corporal nos ratos submetidos à restrição calórica e um aumento da glicemia do jejum. No entanto, observou-se uma diminuição da HA1C, sendo esta observação mais visível nos ratos GRC.

Os ratos GK apresentaram níveis mais elevados de colesterol total e triglicéridos, mas também de colesterol HDL quando comparados com os ratos W.

Os níveis séricos de colesterol total e triglicéridos diminuíram nos ratos sujeitos a uma dieta hipocalórica.

Com a restrição calórica não houve alterações do conteúdo hepático em colesterol, mas os triglicéridos diminuíram significativamente nos ratos GRC. Os níveis séricos das transaminases hepáticas e da fosfatase alcalina foram elevados nos ratos diabéticos e diminuíram significativamente nos ratos WRC.

Estes dados permitem concluir que a restrição calórica melhora o perfil lipídico e reduz os níveis hepáticos de gordura na diabetes tipo 2.

P2

RESTRIÇÃO CALÓRICA E STRESS OXIDATIVO

OBSERVAÇÕES SISTÉMICAS E MUSCULARES EM MODELOS ANIMAIS NORMAIS

Rodrigues L, Crisóstomo J, Amaral C, Matafome P, Louro T, Nunes E, Monteiro P, Seiça R
Instituto de Fisiologia. FMUC

A diabetes tipo 2 é uma doença metabólica heterogénea cada vez mais presente na nossa sociedade, tornando-se fulcral encontrar terapêuticas eficazes para controlar as suas complicações. A restrição calórica tem sido apresentada como uma intervenção capaz de melhorar algumas das suas complicações celulares, como os fenómenos de stress oxidativo, nomeadamente a nível do músculo esquelético.

Com este trabalho, pretendeu-se avaliar, num modelo animal normal, ratos Wistar (W), e num modelo animal diabético tipo 2 não obeso, os ratos Goto-Kakizaki (GK), o efeito da dieta hipocalórica nos parâmetros de stress oxidativo proteico e lipídico, quer a nível sistémico, quer muscular. Neste trabalho foram estudados 4 grupos experimentais de ratos com 6 meses de vida, submetidos a uma dieta normal (W e GK) ou

hipocalórica nos dois últimos meses (W restrição calórica – WRC; GK restrição calórica – GRC).

Os ratos GK apresentaram menor peso corporal, hiperglicemia em jejum e níveis aumentados de hemoglobina glicosilada (HA1c). Observaram-se nos ratos GK níveis mais elevados de colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos, quando comparados com os ratos W. A restrição calórica diminuiu o peso corporal e melhorou o perfil lipídico em ambas as estirpes, sendo estes efeitos mais pronunciados nos ratos diabéticos; verificou-se ainda uma melhoria significativa dos índices de insulinoresistência. Os valores de 8-isoprostanos livres na urina (parâmetro de peroxidação lipídica) e de compostos carbonilo no plasma (parâmetro de *stress* oxidativo proteico) diminuíram significativamente no grupo GRC, melhorando o estado oxidativo sistémico destes animais, situação não observada no tecido muscular. Com este estudo é possível concluir que a dieta hipocalórica melhora o estado metabólico e oxidativo sistémico na diabetes tipo 2.

P3

EFEITO DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E MUSCULAR NUM MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2 NÃO OBESA

Crisóstomo J^{1,2}, Rodrigues L^{1,2}, Amaral C^{1,2}, Matafome P^{1,2,3}, Louro T^{1,2}, Nunes E¹, Monteiro P⁴, Seça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, FMUC; ²Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra

A diabetes tipo 2 é uma das doenças metabólicas mais comuns no mundo, sendo caracterizada por hiperglicemia e por insulinoresistência em tecidos periféricos como o músculo. O desenvolvimento de processos inflamatórios está intimamente ligado à insulinoresistência e à aterogénese, potenciando o progressivo agravamento da patologia diabética.

Este trabalho teve como objectivo avaliar, num modelo animal de diabetes tipo 2 não obesa (ratos Goto-Kakizaki - GK), os efeitos da dieta hipocalórica nos níveis de inflamação sistémica e muscular.

Neste trabalho foram estudados 4 grupos experimentais de ratos com 6 meses de vida, submetidos a uma dieta normal (W e GK) ou hipocalórica nos dois últimos meses (W restrição calórica – WRC; GK restrição calórica – GRC).

Os ratos GK apresentaram menor peso corporal, hiperglicemia em jejum e níveis aumentados de hemoglobina glicosilada (HA1c).

A restrição calórica diminuiu o peso corporal e melhorou os níveis de glicosilação e os índices de insulinoresistência em ambas as estirpes.

Os níveis da proteína C reactiva foram significativamente menores no grupo GK. A restrição calórica não induziu alterações nas concentrações deste marcador em ambos os grupos, mas induziu uma diminuição significativa do índice de aterogenicidade.

Observou-se igualmente com a dieta hipocalórica um aumento significativo da adiponectinemia em ambas as estirpes, sendo que os ratos GK tiveram, em condições basais, valores inferiores desta adipocitocina no soro.

Relativamente aos marcadores inflamatórios no tecido muscular, os ratos GK apresentaram um aumento dos níveis de interleucina-6 (IL-6) em relação aos ratos W. Os níveis deste marcador bem como do factor de necrose tumoral (TNF-alfa) foram reduzidos com a dieta hipocalórica.

Podemos concluir que a restrição calórica pode prevenir algumas das complicações da diabetes, ao reduzir o risco aterogénico e a resposta inflamatória.

P4

EFEITO DE UMA DIETA HIPOCALÓRICA NOS MARCADORES DE STRESS OXIDATIVO E DE INFLAMAÇÃO HEPÁTICOS NUM MODELO ANIMAL DE DIABETES MELLITUS

Amaral C^{1,2}, Matafome P^{1,2,3}, Crisóstomo J^{1,2}, Rodrigues L^{1,2}, Louro T^{1,2}, Nunes E¹, Monteiro P⁴, Seça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, FMUC; ²Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra

A diabetes mellitus é uma doença multifactorial com efeitos deletérios em vários órgãos,

associada a um aumento do *stress* oxidativo e dos processos inflamatórios. Os processos inflamatórios e oxidativos estão muitas vezes associados a processos de disfunção e morte celular, constituindo factores primordiais de lesão hepática.

O objectivo deste trabalho foi determinar qual o efeito de uma dieta hipocalórica nos marcadores de *stress* oxidativo e inflamatórios, sistémicos e hepáticos, em ratos normais Wistar (W) e em ratos Goto-Kakizaki (GK), um modelo animal de diabetes tipo 2 não obesa.

Neste trabalho foram estudados 4 grupos experimentais de ratos com 6 meses, submetidos a uma dieta normal (W e GK) ou hipocalórica nos dois últimos meses (W restrição calórica – WRC; GK restrição calórica – GRC).

Os ratos GK apresentaram menor peso corporal e hiperglicemia em jejum e níveis aumentados de hemoglobina glicosilada (HA1c) quando comparados com os ratos W.

Em ambas as estirpes, a restrição calórica induziu uma redução do peso corporal e aumentou a glicemia do jejum. A HA1c diminuiu estatisticamente, sendo esta diminuição mais visível no grupo GRC.

Os ratos GK tiveram níveis mais elevados de *stress* oxidativo que os ratos W. Nos animais em restrição, observou-se uma diminuição dos níveis de 8-isoprostano livre na urina (marcador de peroxidação lipídica); a concentração plasmática de compostos carbonilo (parâmetro de *stress* oxidativo nas proteínas) aumentou nos ratos normais e diminuiu nos diabéticos.

Relativamente aos parâmetros inflamatórios, a nível hepático, não houve diferenças significativas entre as estirpes. Em ambos os grupos a restrição calórica diminuiu significativamente aqueles parâmetros (IL-6 – Interleucina 6 e TNF- α – Factor de Necrose Tumoral). Não se verificaram alterações significativas dos parâmetros de *stress* oxidativo neste órgão.

Podemos concluir, com base nestes resultados, que a restrição calórica reduz os níveis de *stress* oxidativo sistémico e os marcadores inflamatórios hepáticos em ratos diabéticos.

P5

CROSSTALK BETWEEN CATECHOLAMINES AND NEUROPEPTIDE Y IN HUMAN AND MICE ADRENAL CHROMAFFIN CELLS

Cavadas C^{1,5}, Rosmaninho-Salgado J¹, Cortez VG¹, Céfal D², Vieira-Coelho MA³, Moura E³, Pedrazzini T², Grand D⁴, Aubert J-F², Grouzmann E⁴

¹Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra; ²Division of Hypertension and Vascular Medicine, CHUV, Lausanne, Switzerland; ³Institute Pharmacology and Therapeutics, Faculty Medicine, Porto; ⁴Division of Clinical Pharmacology Toxicology, CHUV, Lausanne, Switzerland, ⁵Faculty Pharmacy, University Coimbra, Portugal

Neuropeptide Y (NPY) is co-released with catecholamines (epinephrine, EP; norepinephrine, NE) from adrenal chromaffin cells. The aim of the present work is to study the role of this peptide on catecholamines secretion and synthesis in adrenal chromaffin cells. In response to NPY, mouse and human chromaffin cells secreted catecholamine through Y₁ and Y₃ NPY receptors subtypes, respectively. In knockout mice (Y₁^{-/-}), and comparing to wild-type mice, the adrenal content and the constitutive release of catecholamine were increased in chromaffin cells from Y₁^{-/-} mice. Catecholamine plasma concentrations were higher in Y₁^{-/-} mice. This higher turnover of adrenal catecholamine in Y₁^{-/-} mice was explained by the enhancement of the tyrosine hydroxylase (TH) activity. The molecular interaction between the Y₁ receptor and TH was demonstrated by the fact that NPY markedly inhibited the forskolin-induced luciferin activity in Y₁ receptor-expressing SK-N-MC cells transfected with a TH promoter sequence. In human chromaffin cells, the release of catecholamines was inhibited by the presence of a TH inhibitor. Moreover, we observed that in human chromaffin cells, alpha1 and alpha2 adrenergic receptors modulate catecholamines release. Our results suggest that the turnover of catecholamines on adrenal medulla is locally regulated by NPY and by adrenergic receptors, and the knowledge of the crosstalk between catecholamines and NPY is a step forward on the understanding of adrenal medulla physiology.

P6 AUMENTO DA EIMC NOS DOENTES COM LIPODISTROFIA DA INFECCÃO VIH APESAR DA MELHORIA DOS FACTORES RISCO CARDIOMETABÓLICOS ESTUDO PROSPECTIVO

Freitas P¹, Carvalho D¹, Madureira AJ², Poinhos R¹, Xerinda S³, Marques R³, Correia F¹, Serrão R³, Sarmento A³, Ramos I², Medina JL¹
Serviços de Endocrinologia¹, Radiologia² e Doenças Infecciosas³, Hospital de S. João, EPE, Faculdade de Medicina do Porto

Introdução: Os doentes com infecção VIH sob terapêutica anti-retrovírica (TAR) podem ter um aumento de risco de eventos cardiovasculares. As alterações na espessura da intima-média carotídea (EIMC) são um marcador precoce de aterosclerose.

Objectivo: Avaliar a EIMC basal e medir a sua progressão no final de 1 ano de avaliação num grupo de doentes com infecção VIH sob TAR e naqueles com ou sem lipodistrofia clínica.

Material e Métodos: Estudámos a EIMC determinada por Ecodoppler modo B em 67 doentes (52 com lipodistrofia clínica) infectados pelo VIH-1, com idades de 46,4±10,5 anos. Foram avaliadas as variáveis antropométricas, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e estudámos a insulinoresistência (HOMA e Quicki). Para comparar as variáveis usámos o teste de Wilcoxon, os resultados seão apresentados em média±desvio padrão.

Resultados: Os doentes com lipodistrofia clínica tinham idade superior aos sem lipodistrofia (48,9±9,9 vs 37,9±8,1; p<0,001). No final de um ano de avaliação, verificamos um aumento da EIMC no total de doentes e naqueles com lipodistrofia clínica.

	EIMC 1 ^o ano	EIMC 2 ^o ano	p
Total doentes (n=67)	0,7642±0,198	0,8687±0,317	0,001
Sem lipodistrofia clínica (n=15)	0,7133±0,188	0,707±0,195	ns
Com lipodistrofia clínica (n=52)	0,779±0,200	0,9154±0,331	<0,001
Com lipodistrofia clínica	1^o ano	2^o ano	p
IMC (kg/m ²)	24,47±3,83	24,50±3,90	ns
Perímetro da cintura (cm)	89,7±9,77	90,7±11,1	ns
Perímetro da coxa (cm)	45,98±3,96	44,0±3,68	<0,001
Perímetro do braço (cm)	26,5±2,53	25,4±2,41	<0,001
TA sistólica (mmHg)	124,4±17,0	121,5±16,9	ns
TA diastólica (mmHg)	78,53±12,6	72,7±9,4	0,02
Colesterol total (mg/dL)	228,0±50,03	198,6±38,11	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	120,1±43,02	131,9±29,89	0,02
Colesterol HDL (mg/dL)	43,1±13,2	48,4±12,7	0,002
Triglicéridos (mg/dL)	334,7±225,4	186,7±104,12	<0,001
Apo A1 (mg/dL)	110,2±19,3	122,7±22,97	<0,0001
Apo B (mg/dL)	104,71±24,1	95,7±17,3	0,03
Lp(a) (mg/dL)	24,8±28,69	31,57±40,27	0,01
Homocisteína (µmol/L)	10,3±5,2	12,54±6,1	<0,001
Insulina (µU/ml)	10,5±7,3	13,87±13,3	0,04
HOMA	3,1±2,8	4,2±6,3	ns
Quicki	0,34±0,05	0,33±0,03	ns
PCR (mg/dL)	6,7±18,1	8,3±21,2	ns
Fibrinogénio (mg/dL)	362,6±114,3	345,8±92,7	ns

Conclusões: Apesar da melhoria dos factores de risco cardiometabólicos observámos um aumento significativo da EIMC nos doentes com lipodistrofia clínica da infecção VIH mas não nos doentes sem lipodistrofia ao longo de 1 ano de seguimento.

P7 INSULINORRESISTÊNCIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM MULHERES NA PRÉ- E NA PÓS-MENOPAUSA COM E SEM SOBRECARGA PONDERAL

Mascarenhas MR^{1,2}, Camolas J^{2,3}, Vieira J³, Rodrigues I³, Carvalho MR³, Colaço D³, Baião A³, Duarte D², Conceição C², Pinto DS², Bicho M¹, Carmo I³

¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética, Faculdade Medicina de Lisboa), ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Lisboa e ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Introdução: A Resistência à Insulina surge frequentemente associada a alterações da composição corporal, nomeadamente à maior proporção de tecido adiposo e à sua deposição predominantemente abdominal, situação que é comum na pós-menopausa.

Objectivos: Estudar as associações entre a insulinoresistência e a composição corporal em grupos de mulheres pré- e pós-menopáusicas com peso normal e excesso de peso.

Material e Métodos: Em 762 mulheres determinou-se a composição corporal por DXA e efectuaram-se doseamentos da glicemia e insulínemia, após colheitas em jejum. Foi calculado um índice de resistência à insulina (HOMA). Considerou-se existir insulinoresistência quando HOMA ≥ 4. A amostra foi dividida em grupo pré-menopausa (n=389) e grupo pós-menopausa (n=373), que foram subdivididos em normoponderais (n=142), com pré-obesidade (n=302) e obesidade (n=318). Os dados foram sujeitos a análise descritiva, a análises de comparação de médias e de correlação.

Resultados: As médias da massa magra foram superiores nos subgrupos de mulheres pré-menopáusicas (p<0,05). Observaram-se médias do HOMA mais elevadas nas mulheres pós-menopáusicas com pré-obesidade (p<0,05). Nas mulheres com insulinoresistência detectaram-se

médias mais elevadas de IMC e de percentagem de massa gorda ($p < 0,05$). Foram observadas correlações entre o HOMA e a composição corporal em ambos os grupos ($p < 0,05$).

Conclusões: Os dados parecem sustentar a existência mais acentuada nas mulheres na pós-menopausa, de relações entre a composição corporal e a insulinoresistência. Os resultados obtidos justificarão a necessidade de uma abordagem eficaz, no tratamento e, sobretudo, na prevenção do aumento do peso e da proporção de massa gorda corporal, tendo em vista a minimização da insulinoresistência.

P8 IGF-1, HOMA E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS ADULTOS QUE ASSOCIAÇÕES?

Mascarenhas MR^{1,2}, Rodrigues I³, Carvalho MR³, Camolas J^{2,3}, Vieira J³, Duarte D², Conceição C², Pinto DS², Carmo I³

¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética, Faculdade Medicina de Lisboa), ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Lisboa e ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa

A IGF-1 tem uma importante função na modulação de diversas interações endócrinas e metabólicas no organismo, nomeadamente, no crescimento e desenvolvimento. Contudo, ainda não está bem esclarecido o papel da IGF-1 no envelhecimento humano, no que respeita à composição corporal.

Objectivo: Avaliar as associações entre a IGF-1, a composição corporal e o envelhecimento masculino.

Material e Métodos: Num grupo de 426 homens adultos determinou-se a composição corporal por DXA com densitómetro QDR Discovery W (Hologic, Inc.). Efectuaram-se colheitas em jejum para doseamento de glicemia, insulinémia e IGF-1. O IMC e o HOMA também foram determinados. Esta população foi dividida em 4 grupos (Quartis de IGF-1).

No estudo estatístico, usaram-se testes de análise descritiva, comparativa e de regressão.

Resultados: Não se detectaram diferenças significativas entre as médias das massas gorda, magra totais corporais e de % de massa gorda,

de IMC e de peso entre os 4 grupos ($P > 0,05$). Contudo, a média da estatura era menor no grupo com IGF-1 mais reduzida; Este grupo era o que apresentava a média superior de idade ($P < 0,05$).

Detectou-se uma associação entre a IGF-1 e o HOMA.

Conclusões: Em conjunto, estes dados parecem evidenciar uma menor produção da IGF-1 associada ao envelhecimento masculino. No entanto, a IGF-1 não parece influenciar a composição corporal. Por outro lado, os homens com níveis mais baixos de IGF-1, ou seja os mais idosos, apresentam maior risco para a insulinoresistência.

P9 IDEAÇÃO SUICIDA, TENTATIVA DE SUICÍDIO E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE

Silva I¹, Pais-Ribeiro JL², Melo-Rocha G⁴, Fari-nhas F², Venâncio C³, Santos J^{4,5}, Nogueira C⁴, Sérgio A³, Cardoso H^{4,5}

¹UFP, ²FPCEUP, ³HGSA, ⁴Clínica Dr. António Sérgio, ⁵ICBAS

Objectivos: Analisar se existem diferenças significativas ao nível da qualidade de vida entre mulheres com diagnóstico de obesidade com ideação suicida passada ou actual e mulheres com obesidade que não apresentam actualmente ideação suicida e sem antecedentes de ideação suicida. Pretende-se ainda analisar se existem diferenças significativas ao nível da qualidade de vida entre mulheres com antecedentes de tentativa de suicídio e mulheres sem antecedentes de tentativa de suicídio.

Participantes: 168 mulheres com diagnóstico de obesidade, com um IMC compreendido entre 30,37 e 80,65 ($M=48,79$; $DP=8,37$); entre os 15 e os 65 anos de idade ($M=39,04$; $DP=10,86$); 22,2% solteiras, 71,3% casadas/em união de facto, 6,0% divorciadas/separadas e 0,6% viúvas; 36,6% apresenta ou já apresentou anteriormente ideação suicida ($n=60$) e 17,7% ($n=29$) já tentou o suicídio.

Método: Foi administrado o SF-36, a ORWELL 97 e foi realizada uma entrevista clínica com o objectivo de avaliar a história

psiquiátrica (ocorrência anterior ou actual de ideação suicida e de tentativas de suicídio).

Procedimento: Os participantes responderam aos questionários no contexto de uma entrevista pessoal e os dados médicos foram consultados no seu processo clínico, após consentimento livre e esclarecido destes.

Resultados: Os resultados sugerem que as mulheres com diagnóstico de obesidade com ideação suicida passada ou actual apresentam pior qualidade de vida globalmente considerada ($p < 0,01$), no domínio físico ($p < 0,05$) e no domínio psicológico ($p < 0,0001$), apresentam pior qualidade de vida ao nível do funcionamento físico ($p < 0,05$), dor corporal ($p < 0,05$), vitalidade ($p < 0,05$), funcionamento social ($p < 0,01$), desempenho emocional ($p < 0,0001$), saúde mental ($p < 0,0001$), sintomas ($p < 0,05$) e adaptação psicológica e social ($p < 0,01$).

Conclusão: Os resultados do presente estudo sublinham a importância da avaliação e acompanhamento psicológico das mulheres com obesidade com antecedentes psiquiátricos de ideação/tentativas de suicídio ou perturbação actual, uma vez que estas apresentam pior qualidade de vida.

P10 AUTO-CONCEITO

HAVERÁ DIFERENÇAS ENTRE MULHERES COM OBESIDADE APRESENTANDO DIFERENTES COMPORTAMENTOS

Silva I¹, Pais-Ribeiro JL², Melo-Rocha G⁴, Fari-nhas F², Venâncio C⁴, Santos J^{3,5}, Nogueira C³, Sérgio A⁴, Cardoso H^{3,5}

¹UFP, ²FPCEUP, ³HGSA, ⁴Clínica Dr. António Sérgio, ⁵ICBAS

Objectivos: Analisar se existem diferenças ao nível do auto-conceito entre mulheres que apresentam distintos comportamentos alimentares, designadamente perturbação de ingestão compulsiva (PIC), compulsão por doces/gorduras (CDG), síndrome de ingestão nocturna (SIN), petisco contínuo (PC) e perturbação sazonal afectiva (PSA).

Participantes: 168 mulheres com diagnóstico de obesidade, com um IMC compreendido entre 30,37 e 80,65 ($M=48,79$; $DP=8,37$); entre os

15 e os 65 anos de idade ($M=39,04$; $DP=10,86$); 13,9% com SIN, 38,2% com CDG, 26,8% com PSA, 52,1% com PIC e 38,8% com PC.

Método: Inventário de Auto-Conceito (avalia auto-conceito geral; maturidade psicológica; aceitação/rejeição social; auto-eficácia; impulsividade/actividade).

Procedimento: Os participantes responderam ao questionário no contexto de uma entrevista pessoal e os dados médicos foram consultados no seu processo clínico, após consentimento livre e esclarecido destes.

Resultados: Os resultados revelam que as mulheres com PC e PSA não se distinguem das mulheres que não apresentam estes comportamentos alimentares no que diz respeito ao auto-conceito geral ou aos seus domínios específicos. As mulheres com SIN apresentam menor auto-conceito total ($t(157)=2,05$; $p < 0,05$) e menor percepção de auto-eficácia ($t(160)=2,73$; $p < 0,01$) do que as mulheres que não apresentam esses comportamentos alimentares. As mulheres com PIC revelam menor auto-conceito total do que as restantes ($t(158)=2,15$; $p < 0,05$), não se distinguindo no quanto aos domínios específicos desta variável psicológica. As mulheres com CDG revelam menor auto-conceito no domínio da maturidade psicológica [$t(158)=2,24$; $p < 0,05$], não se distinguindo nos restantes domínios.

Conclusão: Os resultados do presente estudo alertam para a importância de avaliar cuidadosamente e intervir no domínio do auto-conceito e do comportamento alimentar das mulheres com obesidade que recorrem a tratamento para diminuir o excesso de peso. Em estudos futuros, de carácter longitudinal, será essencial procurar determinar se o menor auto-conceito é causa ou consequência do comportamento alimentar adoptado.

P11 MELHORIA DO PERFIL LIPÍDICO APÓS GASTROBANDOPLASTIA

Melo-Rocha G¹, Monteiro MP¹, Silva I¹, Pichel F¹, Sérgio A², Santos J², Nogueira C², Cunha C³, Bravo F³, Oliveira JC³, Cardoso MH²

Serviços de ¹Endocrinologia, Diabetes e Doenças do Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia 1; ³Serviço de Química Clínica. HGSA, EPE, Porto

Existe uma correlação positiva entre obesi-

dade e o nível de colesterol sérico. Esta associação é ainda mais marcada com níveis elevados de triglicérides (TG), níveis baixos de colesterol HDL e com alterações da composição das lipoproteínas. Avaliamos a evolução de vários parâmetros do perfil lipídico em doentes obesos submetidos a cirurgia bariátrica.

O estudo foi realizado numa população de 91 doentes submetidos a gastrobandoplastia. Onze são do sexo masculino, 80 do sexo feminino, idade média à data da cirurgia de 41,2 anos. Foram feitos doseamentos séricos de colesterol total (CT), TG, colesterol HDL, colesterol LDL, lipoproteína a (Lpa). Após uma evolução média de 3,3 anos (mínimo – 5 meses; máximo – 9 anos e 2 meses), houve uma redução estatisticamente significativa do peso médio (de 132 para 94,2 Kg; $p=0,0000$), do IMC, de de 51,2 para 36,3 Kg/m² ($p=0,0000$) e do perímetro abdominal (de 132 para 102 cm; $p=0,0000$). A par destes resultados, constatou-se uma subida significativa do colesterol HDL (de 49 para 61 mg/dl; $p<0,0000$) e descidas significativas do nível médio de TG (147 para 90 mg/dl; $p<0,0000$), da apolipoproteína B (de 99 para 94 mg/dl; $p=0,018$) e da relação ApoB/ApoA1 (de 0,2 para 0,66; $p=0,026$). O colesterol total não sofreu alteração significativa (desceu de 205 para 204 mg/dl; $p=0,997$) e o mesmo aconteceu com o colesterol LDL (desceu de 128 para 127 mg/dl; $p=0,84$) e com a Lpa (de 34 para 35 mg/dl; $p=0,10$).

A cirurgia bariátrica é não só um tratamento eficaz para a obesidade mas associa-se também à melhoria do perfil lipídico.

P12 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS JOVENS DA RIBEIRA BRAVA

Sousa B, Silva R

Centro de Saúde da Ribeira Brava. Serviço Regional de Saúde EPE, Funchal

Introdução: Existe uma influência decisiva do estado nutricional sobre a morbi-mortalidade, o crescimento e o desenvolvimento das crianças e jovens, pelo que se torna essencial conhecer o estado nutricional das populações e em particular destes grupos etários.

Objectivo: Avaliar o estado nutricional dos jovens do Concelho da Ribeira Brava.

Material e Métodos: A amostra foi obtida através de uma selecção aleatória das turmas das escolas de 2º, 3º ciclos e secundárias do Concelho da Ribeira Brava, perfazendo um total de 427 jovens, com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos, sendo 53,9% do sexo masculino. O peso e a estatura foram avaliados e calculado o IMC (kg/m²). Para determinar o baixo peso foi utilizada a classificação de Cole *et al* (2007), e para a pré-obesidade e obesidade, os critérios da *International Obesity TaskForce* (2000).

Resultados: Nesta amostra (idade: 14,47±2,28 anos; peso: 54,24±14,2 kg; estatura: 159±10,84 cm; IMC: 21,18±3,99 kg/m²) encontramos uma prevalência de baixo peso de 5,2%, pré-obesidade de 17,8% e obesidade de 6,1%, sendo o excesso de peso de 23,9%.

Os rapazes apresentavam, relativamente às raparigas uma maior prevalência de baixo peso e uma menor de pré-obesidade, sendo igual entre géneros para a obesidade. A faixa etária com valores mais elevados para a pré-obesidade (13,3%) foi a dos 10 anos, e para a obesidade (11,1%) e o excesso de peso (22,2%) os 13 anos.

Avaliando a opinião dos jovens relativamente ao seu peso, 22,7% e 11% consideraram-no superior e inferior ao aconselhado respectivamente. Por outro lado, 29,6% manifestaram insatisfação com o seu peso.

Conclusões: Existe uma quantidade apreciável de jovens malnutridos, quer por défice, quer por excesso.

P13 HÁBITOS E PRÁTICAS ALIMENTARES DOS JOVENS DA RIBEIRA BRAVA

Sousa B, Silva R

Centro de Saúde da Ribeira Brava. Serviço Regional de Saúde EPE, Funchal

Introdução: Na população jovem têm sido encontrados padrões alimentares desadequados, que se têm reflectido nos níveis de obesidade e de outras co-morbilidades.

Objectivo: Avaliar os hábitos e práticas alimentares dos jovens do Concelho da Ribeira Brava.

Material e Métodos: A amostra foi obtida através de uma selecção aleatória das turmas das escolas de 2º, 3º ciclos e secundárias do Concelho da Ribeira Brava, num total de 690 jovens, com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos, sendo 54,8% do sexo masculino. Para avaliar os hábitos alimentares foi aplicado um questionário de frequência alimentar.

Resultados: 91,6% dos jovens tomam o pequeno-almoço e somente 74,3% destes é que o tomam diariamente. A percentagem de jovens que nunca consome vegetais crus é de 17,4%; sopa e legumes cozidos cerca de 20%. Apenas 57,9% consomem fruta pelo menos uma vez por dia e relativamente aos lacticínios, 8,6% nunca bebem leite e 9,6% não têm por hábito consumir iogurtes. Quanto às leguminosas, apenas 15,8% as consomem uma ou mais vezes por dia. A ingestão de guloseimas, fritos e refrigerantes é muito frequente, e foi encontrado um consumo de café e bebidas alcoólicas em 63,5% e 12,1% respectivamente. Há diferenças entre géneros, para alguns alimentos. Assim, o consumo é superior nos rapazes para bebidas alcoólicas e refrigerantes ($p<0,01$) e nas raparigas para chocolates e ovos ($p<0,05$). Com o aumento da idade, existe uma correlação positiva para o consumo de legumes cozidos, açúcar, café e bebidas alcoólicas ($p<0,01$) e negativa para o peixe ($p<0,05$), leite, iogurte, ovos, cereais de pequeno-almoço e sumos concentrados ($p<0,01$).

Conclusões: A percentagem de jovens com hábitos e práticas alimentares desenquadrados com as recomendações é elevada, pelo que se preconizam mais medidas para incentivar as práticas alimentares saudáveis, tão importantes nesta fase de desenvolvimento.

P14 CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO COM DIABETES MELLITUS

Santos J, Paiva I, Carvalheiro M
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM). HUC

Introdução: A Diabetes Mellitus é uma patologia crónica e progressiva, exigindo cuidados médicos contínuos e envolvimento do doente na terapêutica.

Objectivos: Caracterização dos doentes seguidos na consulta de Diabetologia do SEDM – HUC.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva do processo de 500 doentes. Parâmetros analisados: factores demográficos, tipo e duração da patologia, terapêutica, HbA1c, IMC, auto-controlo glicémico, co-morbilidades e complicações.

Resultados: Amostra constituída por 43,8% mulheres e 56,2% homens, 32,4% DM1 e 67,6% DM2.

DM1: idade média $36,01\pm 10,02$ anos, duração média da doença $15,72\pm 9,18$ anos, HbA1c média na primeira consulta $9,23\pm 2,66\%$, e na última $7,84\pm 1,28\%$, IMC médio na primeira consulta $23,33\pm 4,06$ Kg/m² e na última $25,90\pm 4,24$.

DM2: idade média $60,68\pm 12,33$ anos, duração média da doença $12,44\pm 9,33$ anos, HbA1c média na primeira consulta $9,11\pm 5,89\%$, e na última $8,10\pm 4,25\%$, IMC médio na primeira consulta $28,39\pm 4,99$ Kg/m² e na última $29,34\pm 4,80$.

Todos os DM1 fazem insulino-terapia intensiva. Dos DM2, 70,7% são insulino-tratados (48,1% convencional e 51,9% intensiva), 28,2% medicados apenas com antidiabéticos orais e 1,2% com terapêutica nutricional.

Auto-controlo glicémico: 100% DM1 e 87,3% DM2.

Co-morbilidades: HTA em 45,06% DM1 e 73,96% DM2 (OR=3,5); hipertrigliceridémia em 8,02% DM1 e 35,21% DM2 (OR=6,2); hipercolesterolemia LDL em 48,76% DM1 e 72,19% DM2 (OR=2,7); hipocolesterolemia HDL em 6,17% DM1 e 24,26% DM2 (OR=4,9).

Complicações: nefropatia em 15,43% DM1 e 31,95% DM2 (OR=2,6); retinopatia em 30,86% DM1 e 25,74% DM2 (23,46% DM1 e 14,79% DM2 laser); neuropatia em 5,56% DM1 e 8,28% DM2; enfarte agudo do miocárdio em 1,85% DM1 e 9,76% DM2 (OR=5,7); AVC em 1,23% DM1 e 7,99% DM2 (OR=6,9) e amputação em 1,23% DM1 e 1,18% DM2.

Conclusões: Destacamos: percentagem de doentes com auto-controlo, elevada taxa de insulinização nos DM2, melhoria da HbA1c acompanhada de aumento de peso, nível etário superior nos DM2, com maior prevalência de factores de risco cardiovasculares, nefropatia e neuropatia.

P15 AVALIAÇÃO DO CONTROLO METABÓLICO DA DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) NAS IDADES PEDIÁTRICAS E A SUA RELAÇÃO COM OS DIFERENTES FACTORES INTRÍNSECOS E EXTRÍNSECOS QUE O INFLUENCIAM

Coelho C, Saraiva C, Veloza A, Manita I, Cordeiro MC, Raimundo L, Portugal J

Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia De Orta, EPE, Almada

A DM1 é das doenças crónicas mais frequentes nas idades pediátricas.

Objectivo: Verificação da influência de factores intrínsecos (sexo/idade) e extrínsecos (Auto-vigilância (AV)/esquema insulínico(EI)/desporto (PD)/contagem de HC (CHC)/campo de férias (CF) no controlo metabólico.

Material e Métodos: Revisão de processos dos doentes actualmente em seguimento no HGO (N=73). Parâmetros avaliados: idade/sexo. Duração média da doença. Controlo metabólico (CM) do último ano: A1cMédia (A1c M=média 5 últimos valores. Método DCA-2000). Divisão dos doentes em 2 grupos: G1) A1cM \leq 8,5% - controlo bom/aceitável; G2) A1cM \geq 8,6% - mau controlo. Variáveis analisadas: Sexo/faixa etária(FE)/auto-vigilância/EI/CHC/PD/CF. Realizada inferência estatística para a população estudada nas diferentes variáveis: grau de confiança de 5% ($P \leq 0,05$). Aplicado teste *T-Student* (T) para verificação da consistência das variâncias dos dados e confirmação da relevância estatística das diferenças percentuais apresentadas.

Resultados: População: 49%M/51%H; Idade média – 13 anos (DP \pm 4,9). Duração média da doença – 4,6 anos (DP \pm 3,3). A1c: G1)-34%; G2) – 66. No G1-69% dos casos foram rapazes. A FE dos 6-10 anos apresentou a maior percentagem em G1. Fazem AV 90% dos doentes. Destes 36% encontra-se em G1. O EI de 3 administrações de acção curta e 2 de acção intermédia é o que apresenta maior percentagem em G1 (50%). Dos doentes que fazem CHC (40%), 59% mantêm-se em G2. Apenas 18% tem PD regular e destes 41,6% encontra-se em G1. Dos jovens que participaram no CF (46%) 76% mantêm mau controlo.

Comentários: Salienta-se a baixa PD, o mau controlo no sexo feminino, na adolescência e com os esquemas com análogos. O T foi positivo em todas as variáveis analisadas, o que as torna “possivelmente significativas” e mostra sua igual importância para o CM. A utilidade/importância deste tipo de investigação relaciona-se com a melhoria do conhecimento das situações de insucesso, tendo o objectivo último de as conseguir transformar.

P16 OS PARÂMETROS DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES TIPO 2 E HIPERLIPIDEMIA A ASSOCIAÇÃO METFORMINA E ATORVASTATINA

Matafome P^{1,2,3}, Nunes E¹, Louro T^{1,2}, Amaral C^{1,2}, Rodrigues L^{1,2}, Crisóstomo J^{1,2}, Moedas AR¹, Monteiro P⁴, Seiça R^{1,2}

¹Instituto de Fisiologia, FMUC; ²Instituto Biomédico de Investigação na Luz e Imagem (IBILI), FMUC; ³Centro de Oftalmologia, IBILI, FMUC; ⁴Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Serviço de Cardiologia, HUC, Universidade de Coimbra

As doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morte e morbidade a nível mundial, associando-se a diabetes tipo 2 e excesso de peso. Hoje em dia, estão disponíveis opções terapêuticas com o objectivo de diminuir o risco cardiovascular, mas são necessárias novas abordagens, nomeadamente a terapia de associação farmacológica.

Foram avaliados os efeitos da associação de metformina e atorvastatina na redução do risco cardiovascular num modelo animal de diabetes tipo 2 não obesa e hiperlipidemia, os ratos Goto-Kakizaki (GK).

Os animais foram divididos em 5 grupos, mantidos com dieta normal (DN – 1 grupo) ou com uma dieta rica em gorduras/aterogénica (DA – 4 grupos) entre os 2 e os 6 meses. Os animais mantidos com dieta aterogénica foram tratados com metformina (DAM), atorvastatina (DAA) ou ambas (DAMA) no último mês.

A dieta aterogénica aumentou o peso corporal e agravou a glicemia em jejum, o perfil lipídico e os níveis séricos de proteína C reactiva (PCR) e plasmáticos de proteínas carbonilo.

A metformina e a atorvastatina, isoladamente, melhoraram a glicemia em jejum, os

índices de insulinoresistência e os níveis de ácidos gordos livres no plasma, mas nenhum alterou os níveis de PCR e de proteínas carbonilo. A atorvastatina aumentou o colesterol-HDL, mas não alterou os níveis de triglicérides nem o índice de aterogeneidade (IA), enquanto a metformina não alterou o perfil lipídico.

A associação terapêutica melhorou a glicemia em jejum, os ácidos gordos livres no plasma e os índices de insulinoresistência, mas não alterou os níveis de colesterol, total e HDL, triglicérides, nem o IA. Além disso, a combinação farmacológica melhorou os níveis de PCR, proteínas carbonilo e adiponectina.

Estes resultados sugerem que esta associação, em condições de diabetes tipo 2 e hiperlipidemia, permite um melhor controlo do risco cardiovascular que o observado com cada um dos fármacos em separado.

P17 AVALIAÇÃO DE UM GRUPO DE MULHERES, E RESPECTIVOS FILHOS, SEGUIDAS NA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE DIABETES E GRAVIDEZ DO HGSA, EPE, POR DIAGNÓSTICO DE DG

Pichel F¹, Dorés J², Gonçalves J³, Vieira E⁴
¹Nutricionista; ²Endocrinologista; ³Obstetra; ⁴Estagiária da UN. HGSA EPE, Porto

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) surge em aproximadamente 7% das gravidezes e está associada a um risco acrescido de morbilidades a médio e a longo prazo, tais como, a obesidade nos filhos, Diabetes Mellitus (DM) e a Anomalia de Tolerância à glicose (ATG) na mãe.

Participantes e Métodos: Com os objectivos de avaliar a incidência destas morbilidades e demonstrar a importância do acompanhamento nutricional, foram recolhidos dados sobre estilo de vida e realizaram-se medições antropométricas a um grupo de mulheres com diagnóstico de DG, seguidas na consulta Multidisciplinar de Diabetes e Gravidez, HGSA E.P.E., no ano de 2000, e aos filhos provenientes dessa mesma gravidez. Para o estudo dos filhos foi desenhado um estudo caso-controlo, com crianças do mesmo escalão etário, frequentadoras de duas

escolas da cidade do Porto e cujas mães não tiveram DG.

Resultados: Num total de 37 mulheres avaliadas 7 anos após o parto, a DM esteve presente em 10,8 % e a ATG em 13,5%. O IMC pré-concepcional, no grupo de mulheres com actual DM ou ATG era de 29,3±5,7 Kg/m²; no grupo com perfil glicémico normal (PGN) era de 24,6±2,8 Kg/m² (p<0,05). Quanto ao estilo de vida, 70,3% afirmou não praticar actividade física e 45,9% referiu não consumir sopa no dia anterior à consulta. Constatou-se que os filhos de mães com DG apresentam, comparativamente ao grupo de controlo, excesso de peso em 16,2% versus 14,7% e obesidade em 29,7% versus 26,5%.

Conclusões: Os conselhos ministrados durante a gravidez parecem não ser suficientes na manutenção de um estilo de vida saudável no período pós-parto. Os filhos de mães com DG parecem possuir um risco mais elevado de desenvolverem excesso de peso/obesidade.

P18 QUALIDADE DE VIDA DE CINCO DOENTES COM BOMBA INFUSORA DE INSULINA

Pereira LM, Neves C, Alves M, Carqueja E, Pereira JP, Arteiro C, Varela A, Veiga F, Cortes C, Carvalho E, Pimentel I, Carvalho D, Medina JL
Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE, Porto

Introdução: A qualidade de vida (QoL) pode ser considerada um aspecto multidimensional e particular, albergando percepções acerca da condição física, emocional e psicológica, por outras palavras, o bem-estar do indivíduo. As doenças crónicas como a diabetes têm a capacidade de reduzir a esperança de vida e, durante o seu curso, deteriorar factores da QoL dos doentes que dela sofrem.

Objectivo: Analisar a QoL de cinco doentes diabéticos com bomba infusora de insulina.

Doentes e Métodos: Os cinco doentes (1 homem, 4 mulheres) apresentavam uma idade média de 29,4±9,73 anos. Foram aplicados os seguintes questionários antes e após seis meses da colocação da bomba infusora: *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL)*, *Problem Areas in Diabetes Survey (PAIDS)*, *Experience of*

Treatment Benefits and Barriers (ETBB), Diabetes Health Profile (DHP), Brief Symptom Inventory (BSI) e Inventário de Resolução de Problemas (IRP).

Resultados: Constatámos uma melhoria de resultados médios da pontuação em praticamente todos os questionários: no ADDQoL acréscimo de 0,78 pontos, no PAIDS decréscimo de 9,5 pontos, no ETBB benefícios acréscimo de 3,8 pontos e ETBB barreiras decréscimo de 4,2 pontos, no BSI diminuição de 0,11 pontos e no DHP decréscimo de 9,8 pontos. Os resultados traduzem também uma diminuição média de A1c de 2,14%. Numa análise geral dos itens, verificou-se um aumento da espontaneidade, liberdade e controlo sobre a doença, assim como percepções positivas relativamente a esta nova forma de tratamento.

Conclusões: Foram observados resultados positivos directamente relacionados com a QoL dos doentes. Resultados esses expressos em alguns factores importantes para o dia-a-dia de cada um. Contudo, detectou-se que relativamente ao processo de aprendizagem, este é muito mais exigente e, neste período, ainda um pouco condicionante.

P19

IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE INTERSTICIAL NA PRÁTICA CLÍNICA

Alves M, Neves C, Varela A, Lopes F, Cavadinha M, Pereira LM, Maia A, Reis C, Rodrigues AL, Dias C, Tavares MLR, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia; Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Hospital S. João EPE, Universidade do Porto

Introdução: A monitorização contínua da glicemia com o sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics tem por objectivo detectar as flutuações dos níveis de glicose, informando acerca da direcção, magnitude, duração, frequência e suas causas.

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

Doentes e Métodos: A monitorização contínua da glicemia foi efectuada em 49 doentes da Consulta Externa de Endocrinologia do

Hospital S. João, com idade de 39,9±12 anos, 33 mulheres e 16 homens, com diabetes tipo 1. Foram avaliados o número de episódios de hipoglicemia <60 mg/dl e de valores de glicemia > 200 mg/dl, a percentagem de tempo em hipoglicemia e hiperglicemia, durante o período de monitorização contínua da glicemia (aproximadamente 48 horas). A implantação do sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics foi efectuada no Hospital Dia de Endocrinologia do Hospital S. João, EPE.

Resultados: Foram detectados 14,7±10,8 episódios de hiperglicemia nos doentes avaliados. Foram registados 8,3±9,8 episódios de hipoglicemia. A percentagem de tempo em hipoglicemia foi de 11,8±15,6. Detectaram-se 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 glicose 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

ANÁLISE DO PERFIL DE SAÚDE DO DIABÉTICO

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

Introdução: Numa doença crónica como a diabetes, torna-se imperioso efectuar uma avaliação periódica dos componentes mais relevantes, que influenciam o controlo metabólico e, em último caso, a qualidade de vida (QoL) do doente.

Objectivos: Analisar o perfil de saúde do diabético tipo 1.

Doentes e Métodos: Foram analisados 44 diabéticos tipo 1, sendo 45,5% mulheres e 54,5% homens com idade média de 30,48±11,68 (18-64) anos. Para tal foi aplicado o questionário DHP (*Diabetes Health Profile*) que avalia a disfunção comportamental e psicológica de

sujeitos com necessidade de insulina. O DHP contém 32 itens, que são cotados numa escala de 4 pontos, e comporta questões problemáticas relacionadas com *distress* psicológico (14 itens), barreiras à actividade (13 itens) e alimentação incorrecta (5 itens). Para averiguar correlações foi utilizado o factor Spearman's rho.

Resultados: Como resultados totais do questionário obtivemos uma média de 26,82±10,40 pontos (escala de 0-96). Em análise das sub-escalas, os indivíduos atingiram valores de 8,30±5,78 pontos (escala de 0-42) no domínio *distress* psicológico; 14,25±5,98 pontos (escala 0 - 39) no domínio barreiras à actividade; 4,27±2,25 pontos (escala 0 - 15) no domínio alimentação incorrecta. Se atendermos às diferenças entre géneros constatamos que as mulheres têm valores ligeiramente mais elevados de *distress* psicológico e barreiras à actividade, assim como, nos níveis médios de A1c. Encontrámos correlações estatisticamente significativas nos seguintes itens: perda de optimismo/alegria quanto ao futuro e irritabilidade/mau humor relacionado com a doença (p=0,01); medo permanente de hipoglicemia e percepção de sintomatologia depressiva relacionada com a diabetes (p=0,01); desejo esporádico de morte e desejo de desaparecimento da doença em situações de preocupação e inquietude (p=0,01).

Conclusões: Constatamos que, de facto, este questionário aborda áreas de interesse na avaliação de doentes a nível clínico. Salientámos a sua importância em domínios relevantes para futuras intervenções com o intuito de melhoria de QoL dos doentes.

P21 DIABETES E HIPERTENSÃO

Veiga F, Cortes C, Sousa Z, Vasconcelos J, Torres I, Costa E, Pereira LM, Neves C, Carvalho D, Medina JL

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

Introdução: A prevalência da HTA na população diabética é superior à da população com valores normais, tanto na diabetes tipo 1 como na diabetes tipo 2, sendo referida em vários estudos como sendo o dobro dos não diabéticos. Na diabetes tipo 2 existe uma relação

estreita entre a HTA e a insulino-resistência, assim como a obesidade e vários factores genéticos e ambientais. O objectivo do nosso estudo é avaliar a percentagem dos diabéticos que, na nossa amostra, atingem os valores preconizados pelas directrizes internacionais para os parâmetros seleccionados.

Métodos: A nossa amostra é composta por 345 utentes diabéticos de ambos os sexos, sendo 187 do sexo feminino (54,2%) e 158 do sexo masculino (45,8%). As idades são compreendidas entre os 40 e 87 anos, com uma média de 63,58±9,75 anos. Estes utentes foram seleccionados aleatoriamente entre os inscritos na Consulta de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE. Consideramos os seguintes valores como alvo a atingir: IMC <30 kg/m², Pressão Sistólica <130 mmHG, Pressão Diastólica <80 mmHG, Colesterol total <175 mg/dl, HDL >45 mg/dl, LDL <100 mg/dl, Triglicéridios <150 mg/dl, HbA1c <7%. Foi utilizado o programa SPSS para tratamento estatístico dos dados.

Resultados: Os utentes seleccionados apresentavam os seguintes valores: IMC - 30,5±6,3 Kg/m²; Pressão Sistólica - 137,22±19 mmHG; Pressão Diastólica 72,8±11,8 mmHG; Colesterol Total - 190,1±96,5 mg/dl; Colesterol HDL - 48,3±12,7 mg/dl; Colesterol LDL - 114,2±34 mg/dl; Triglicéridios - 147,2±97,5 mg/dl; HbA1c - 7,8±1,7%. Dos utentes da amostra e dentro das faixas etárias que foram seleccionadas, atingiram todos os objectivos: dos 40 aos 49 anos - 0,5%; dos 50 aos 59 anos - 0,2%; dos 60 aos 69 anos - 0,8%; dos 70 aos 79 anos - 1,1%; dos 80 aos 87 anos - 0%.

Discussão: Do nosso estudo concluímos que, dos utentes que fazem parte da amostra, só 3% atingiram todos os objectivos propostos, dos quais, 0,8% são do sexo masculino e 2,2% são do sexo feminino. Dos parâmetros avaliados, 29,3% têm IMC <30 kg/m², 43,3% têm Pressão Sistólica <130 mmHG, 84,3% têm Pressão Diastólica <80 mmHG, 41,4% têm CT <175 mg/dl, 51% têm HDL >45 mg/dl, 38,6% têm LDL < 100 mg/dl, 66,4% têm TG <150 mg/dl, 37,1% têm HbA1c <7%.

P22 MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

Melo-Rocha G, Carvalho A, Pichel F, Pinto S, Guimarães R, Carvalho I, Campos I, Borges F, Palma I

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Doenças do Metabolismo. HGSA, EPE, Porto

A DM2 associa-se com vários factores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia, sendo esta caracterizada por aumento dos triglicerídeos (TG) e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas densas, e por diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Nesta revisão analisa-se, num grupo de diabéticos tipo 2, as correlações entre: a idade, a pressão arterial sistólica e vários parâmetros do perfil lipídico com o risco cardiovascular de cada doente.

Estudamos 110 doentes referenciados à consulta de terapêutica educacional da diabetes. Destes doentes, 58 mulheres e 52 homens, com idade média de 59 anos, DM2 há aproximadamente 10 anos, hemoglobina glicosilada (HbA1c) à volta de 9%. Vinte e quatro por cento apresentavam complicações microvasculares e 15% complicações macrovasculares. Excluíram-se 18 doentes por terem cardiopatia isquémica.

Foi realizado o doseamento sérico, após um jejum de 12 horas, da função hepática e renal, perfil lipídico com: colesterol total (CT), TG, LDL, HDL, apolipoproteínas (Apo) A1 e B. Foram calculadas as relações: CT/HDL, colesterol não-HDL/HDL, LDL/HDL e ApoB/A1. Calculou-se o risco cardiovascular para cada doente, pelo método de Framingham.

O risco cardiovascular médio desta população é de 20,6%. Existe uma correlação positiva entre o risco cardiovascular e a idade, a pressão arterial, os níveis de TG, LDL e ApoB; e uma correlação negativa do mesmo com o HDL e a ApoA1. As correlações da relação CT/HDL ($p=0,000$, $r=0,504$), colesterol não-HDL/HDL ($p=0,001$, $r=0,476$), LDL/HDL ($p=0,005$, $r=0,420$) e ApoB/A1 ($p=0,002$, $r=0,447$), com o risco, são mais fortes.

As relações ApoB/A1, colesterol total/HDL, LDL/HDL e não-HDL/HDL são bons indicadores

de risco cardiovascular na DM2, e neste estudo foram melhor indicador do risco cardiovascular real do que os parâmetros individualizados.

P23 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RISCO CARDIOVASCULAR NUMA CONSULTA DE EDUCAÇÃO PARA DIABÉTICOS

Carvalho A, Melo-Rocha G, Palma I, Pinto S, Pichel F, Guimarães R, Campos I, Carvalho I, Borges F

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HGSA, EPE, Porto

Introdução: A diabetes mellitus (DM) é reconhecida como um factor de risco independente para doença cardiovascular (DCV) sendo esta a sua principal causa de mortalidade e morbidade. Várias directivas para a abordagem dos múltiplos factores de risco na prevenção primária e secundária têm sido publicadas com resultados desencorajadores.

Objectivo: Avaliar a prevalência de diversos factores de risco cardiovascular numa população diabética seguida em Consulta de Terapêutica Educacional da Diabetes (CTED).

Métodos: Todos os diabéticos observados em CTED entre o período de Outubro de 2006 a Outubro de 2007 foram caracterizados do ponto de vista de risco cardiovascular sob os seguintes parâmetros: tabagismo, actividade física, tensão arterial sistólica (TAS), índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura (PC), valor de HbA1c, perfil lipídico e evidência prévia de patologia aterosclerótica.

Resultados: Foram avaliados 110 diabéticos, 52 homens e 58 mulheres, com uma idade média de 59 ± 10 anos. Cento e três tinham DM tipo 2 (94%) com uma duração média de 10 ± 9 anos. 15% apresentavam diagnóstico prévio de doença cardíaca isquémica. 33% eram fumadores activos ou ex-fumadores. 93% tinham actividade física ausente ou ligeira. A TAS era >130 mmHg em 75%, $IMC \geq 25$ em 82% ($34\% \geq 30$), $PC \geq 88$ cm em 88% das mulheres e ≥ 102 cm em 44% dos homens, HbA1c $>6,5\%$ em 76%. Os valores de colesterol total eram de risco acrescido (>175 mg/dL) em 64%, os de colesterol LDL (>100 mg/dL) em 63%, os de colesterol HDL (<40 mg/dL - H; <45 mg/dL - F) em 38% dos homens

e 21% das mulheres, e os de triglicéridos em 39% dos casos.

Conclusões: A população diabética portuguesa apresenta risco elevado de DCV por factores de risco modificáveis que se encontram activos e fora das directivas actuais para a prevenção primária e secundária.

P24 ÍNDICES DE INSULINORRESISTÊNCIA NA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1S

Carvalho A, Carvalho R, Cardoso M, Santos E, Coelho T

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HGSA, EPE, Porto

Introdução: A Distrofia Miotónica tipo 1 (DMT1) é uma doença genética relacionada com a expansão instável do triplete CTG no locus do gene DMPK. Esta patologia caracteriza-se por atrofia muscular, miotonia e alterações distróficas com atingimento de tecidos não musculares, como o sistema nervoso central e endócrino. As alterações hormonais são frequentes, não existindo aparentemente especificidade ou correlação com a duração e gravidade da doença.

Objectivo: Caracterizar o grau de insulino-resistência (IR) de uma população de doentes com DMT1 seguida na consulta de Doenças Neuromusculares de adultos.

Métodos: Durante o período entre Novembro de 2004 e Março de 2007 realizaram-se aleatoriamente medições do valor de glicemia e insulinemia em jejum, num total de 31 doentes com diagnóstico molecular de DMT1. Foram usados métodos indirectos de cálculo de insulino-resistência como o HOMA2-IR, HOMA2-%B, QUICKI e o índice de McAuley.

Resultados: Os 31 doentes dividiram-se em 18 homens e 13 mulheres com uma idade média de 42 ± 14 anos. O número médio de tripletes CTG identificados foi de 951 ± 463 . A glicemia média em jejum obtida foi de 82 ± 22 mg/dL, a insulina média de $13,4 \pm 10,6$ uUI/mL, com um ratio insulina/glucose resultante de $3,0 \pm 2,4$ (uUI/mL por mmol/L). Foram obtidos os seguintes valores (média \pm desvio padrão): HOMA2-IR $1,67 \pm 1,28$, HOMA2-%B $176,4 \pm 112,4\%$, QUICKI $0,352 \pm 0,050$ e índice McAuley de $7,1 \pm 2,9$. Não

foi encontrada nenhuma relação entre o número de tripletes e a presença de IR.

Conclusões: Os doentes com DMT1 estudados apresentam níveis elevados de insulino-resistência apesar de normoglicémicos em jejum. A prevalência elevada de hiperinsulinismo na DMT1 parece estar relacionada com a expressão tecidual anormal do receptor de insulina.

P25 A MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICEMIA NOS DIABÉTICOS COM HIPOGLICEMIAS FREQUENTES

Carvalho A, Palma I, Pinto S, Carvalho R, Borges F

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HGSA, EPE, Porto

Introdução: A hipoglicemia é muitas vezes o factor limitante no controlo glicémico dos diabéticos. A incidência de episódios hipoglicémicos na população insulino-tratada é desconhecida devido à ausência frequente de sintomatologia e à raridade de estudos de monitorização contínua da glicemia (MCG) em diabéticos adultos.

Objectivo: Avaliar o papel da MCG na redução de episódios hipoglicémicos e no controlo metabólico numa amostra de diabéticos sob insulino-terapia com suspeita de hipoglicemias frequentes.

Métodos: Entre 2005 e 2007 foram realizadas MCG seriadas com o sistema GlucoDay em 9 diabéticos insulino-tratados com suspeita de hipoglicemias frequentes. Foram comparados os valores de HbA1c e os registos de MCG de cada diabético, com pelo menos um ano de intervalo, no que respeita os seguintes parâmetros: número de hipoglicemias (glicemia < 60 mg/dL), período relativo em hipoglicemia e AUC (*Area Under the Curve*) em hipoglicemia.

Resultados: Os diabéticos foram divididos em 6 homens e 3 mulheres. A sua idade média à data da primeira MCG foi de 45 ± 12 anos e a HbA1c média de $8,2 \pm 1,1\%$. O número total de horas monitorizadas por sessão foi de 37 ± 12 horas. Não se obtiveram diferenças entre os dados do primeiro registo de MCG e dos subsequentes, no que se refere ao número de hipoglicemias detectadas ($4,6 \pm 1,4$ vs $4,0 \pm 1,2$; média \pm erro

padrão), à percentagem do tempo em hipoglicemia ($8,5 \pm 2,9\%$ vs $20,7 \pm 6,0\%$) e à AUC em hipoglicemia/hora ($33,2 \pm 18,3$ vs $99,8 \pm 33,6$).

Conclusões: O controlo metabólico em doentes sob insulino-terapia com hipoglicemias frequentes é um desafio clínico difícil. A MCG parece ser uma boa ferramenta na sua abordagem, mas as alterações terapêuticas baseadas neste registo podem ter resultados limitados.

P26 DETECÇÃO DE HEMOGLOBINAS VARIANTES POR INSTRUMENTO PARA DETECÇÃO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA POR HPLC

Conceição J*, Elias L², Steglich M², Mendes A², Simões H¹, Lalanda C¹, Gonçalves A, Duarte J¹, Matos R², Saraiva A¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Patologia Clínica. Hospital de Egas Moniz, Lisboa

A HbA1c é considerado o principal indicador do controlo metabólico da diabetes mellitus. Existem inúmeras técnicas para a determinação da HbA1c, no entanto o que é mais utilizado é a HPLC: *High Precision Liquid Chromatography*/Cromatografia Líquida de Alta Precisão. A identificação de hemoglobinas variantes nesta técnica é essencial, uma vez que estas podem ter migrações semelhantes à da fracção A1c e portanto originar leituras erróneas com valores de HbA1c falseados. A presença de HbF em concentrações elevadas pode condicionar um valor falsamente elevado de HbA1c, ao passo que as Hb S, C, D e E podem condicionar valores falsamente baixos de HbA1c.

Em amostras consecutivas enviadas ao Laboratório de Endocrinologia do Hospital Egas Moniz para determinação da HbA1c no período compreendido entre 01/02/2007 e 30/04/2007, procedeu-se à identificação sistemática das fracções de hemoglobina em amostras com cromatograma sugestivo Hemoglobina (Hb) variante independentemente da existência de alerta do equipamento para esta anomalia. O equipamento utilizado foi num *Menarini-Akroy HA 8140*. Foram identificadas 8 amostras com cromatogramas anormais entre 1101 amostras (598 mulheres). Todas estas foram

posteriormente identificadas como contendo Hb Variantes: 6 eram Hb S em percentagem sugestiva de traço falciforme (entre 35,2 e 40% do total das hemoglobinas nas respectivas amostras) e 2 eram HbD. Todos os doentes desconheciam as alterações detectadas.

Este estudo permitiu concluir que a determinação de HbA1c pelo referido equipamento tem elevada sensibilidade para detectar a presença de potencial Hb Variante sem dispêndio de reagente, tempo ou recursos económicos ou humanos adicionais. Esta informação pode ser potencialmente relevante para os doentes ou familiares destes podendo estes ser alvo de aconselhamento genético. Dada a relevância desta informação, sempre que é detectado um cromatograma anormal o clínico é alertado para a possibilidade de Hb variante, sob a forma de uma nota que acompanha o resultado da HbA1c.

P27 HIPOGLICEMIAS APÓS GASTROBANDOPLASTIA

Oliveira AI^{1,2}, Freitas P^{1,2}, Matos MJ¹, Vinha E¹, Braga DC¹, Maia JC³, Bartosch C⁴, Expósito MI^{2,4}, Medina JL^{1,2}

Serviços de ¹Endocrinologia; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ³Serviço de Cirurgia; ⁴Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de S. João, EPE, Porto

Introdução: A nesidioblastose pancreática tem sido descrita após realização de *bypass* gástrico em Y de Roux em doentes obesos, com vários mecanismos etiopatogénicos propostos. Apresenta-se um caso clínico de um doente obeso com hipoglicemias detectadas após colocação de banda gástrica em consequência de insulinoma.

Caso clínico: Doente de 60 anos de idade, com história de obesidade mórbida de longa evolução (IMC - $52,2 \text{ Kg/m}^2$) e HTA desde os 28 anos, submetido a gastrobandoplastia em 12/2006, tendo perdido cerca de 30 Kg nos 6 meses subsequentes. Três meses após a cirurgia iniciou hipoglicemias clínicas e laboratoriais, sem nenhum pródromo, por vezes com perda de consciência. Efectuou prova de jejum prolongado, com registos plasmáticos de glicose 34 mg/dL , insulina $19,8 \text{ uUI/mL}$ e peptídeo C $1,53 \text{ ng/mL}$. Realizou TAC espiral tendo sido

identificadas no pâncreas “duas imagens nodulares uma na porção cefálica com 19 mm e uma outra na região do colo com 11 mm” e Octreoscan que revelou “focos de hiperfixação na projecção da cabeça do pâncreas e no VI segmento hepático”.

Efectuou arteriografia selectiva das artérias pancreáticas, com doseamentos de insulina após estimulação com cálcio, tendo sido detectados valores de insulina marcadamente aumentados na estimulação das artérias gastroduodenal e esplénica mas não na das artérias mesentérica ou hepática.

Após terapêutica médica com diazóxido por via oral foi submetido a pancreatectomia proximal em 24/07/2007. O pós-operatório complicou-se de fístula pancreática, abscesso retroperitoneal e hiperglicemias transitórias. O exame histológico e imunohistoquímico revelou a presença de tumor endócrino bem diferenciado do pâncreas com características de insulinoma. Três meses após a cirurgia encontra-se assintomático e analiticamente com glicemias normais.

Conclusão: O aumento de peso pode ser um sinal do hiperinsulinismo. Os autores apresentam um caso de insulinoma diagnosticado após colocação de banda gástrica.

P28 UM CASO CLÍNICO DE INSULINOMA DA HIPOGLICEMIA À DIABETES MELLITUS

Sousa A, Rodrigues E, Guerra F, Matos Lima L, Portugal R, Pimenta A, Medina JL
Serviços de Endocrinologia, Cirurgia Geral e Anatomia Patológica, Hospital de S. João, EPE e Faculdade de Medicina. Porto

O insulinoma é um dos tumores neuroendócrinos mais frequentes. Habitualmente são tumores benignos, pequenos, solitários e curáveis após ressecção cirúrgica. Apresentamos o caso de um homem de 51 anos, que desde Novembro/2003 reporta tonturas associadas a estados confusionais episódicos. Três anos depois inicia amnésia para factos recentes e lipotímias, na sequência das quais foi detectada hipoglicemia (26 mg/dL). Ao exame físico apresentava sobrecarga ponderal. Analiticamente cursava com níveis elevados de insulina e peptídeo C. A

ecografia abdominal mostrava nódulo com 2,5 cm de diâmetro na cauda do pâncreas. A TAC abdominal confirmou a existência de nodularidade oval com 3 cm de diâmetro, isodensa com o parênquima pancreático. Foi referenciado a Endocrinologia e internado para realização de prova de jejum prolongado, interrompida às 6h por hipoglicemia sintomática revertida após ministração de glucose endovenosa.

Tempos (h)	Glicemia capilar (mg/dL)	Glicemia sanguínea (mg/dL)	Peptídeo C (1,1-4,4ng/mL)	Insulina (2,6-24,9µU/mL)
0	58	56	8,20	52,9
1	58	53	7,61	40,0
2	57	57	7,74	36,3
3	57	55	7,71	43,8
4	50	48	8,27	48,7
5	61	49	7,50	41,7
6	41	25	7,33	38,5

Após 1 mg de glucagon endovenoso:

20 min	-	79	9,52	68,9
--------	---	----	------	------

Confirmado o diagnóstico de insulinoma, foi submetido a pancreatectomia distal em Dezembro/2006. O exame anatomopatológico revelou um tumor neuroendócrino bem diferenciado (de comportamento biológico incerto) com positividade imunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina e insulina. Teve alta orientado para a consulta de Endocrinologia, tendo sido diagnosticada diabetes mellitus na sequência de uma PTGO realizada em Julho/2007, pelo que iniciou tratamento.

Conclusão: Decorreram alguns anos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico, o que acontece em cerca de 20% dos casos devido à frequente confusão com sintomas psiquiátricos. O diagnóstico de diabetes mellitus sete meses após a cirurgia demonstra a importância da realização de uma cirurgia pancreática o mais conservadora possível.

P29 HIPOGLICÉMIAS CAUSADAS POR SÍNDROMA DE MUNCHAUSEN: UM CASO CLÍNICO

Simões H, Lalanda C, Vasconcelos C, Conceição J, Raposo L, Duarte J, Saraiva M
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Doente de 44 anos com antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2, Síndrome Depressivo, Perturbação da Personalidade *Borderline*, Obesi-

dade Mórbida (IMC~60) entre outros. Contexto social desfavorável.

A doente sempre teve mau controlo metabólico da diabetes (HbA1c~12%) associado sobretudo à ausência de cuidados alimentares. Esteve temporariamente sob insulino-terapia com insulina NPH e regular (80 a 90 U Insulina/dia), que, após ajustes sucessivos, foi descontinuada por hipoglicémias frequentes. No contexto de melhoria do controlo metabólico, após um dos internamentos, melhoria dos cuidados alimentares e degradação da função renal, a doente ficou medicada apenas com Acarbose 300 mg/dia. Apesar disso teve vários episódios de hipoglicémia, alguns graves, pelo que a Acarbose foi descontinuada. Após descontinuação do fármaco doente teve episódio de lipotímia no contexto de hipoglicémia de 26 mg/dL tendo sido internada para investigação da hipoglicémia. No internamento com insulina Regular “segundo esquema” constatou-se labilidade glicémica extrema, com glicemias capilares que oscilavam entre os 36 e os 308 mg/dL sem padrão aparente: as hipoglicémias ocorriam muitas vezes em períodos sem administração de insulina há >24 h. O Péptido C urinário era normal. Admitindo-se a hipótese de Anticorpos Anti-Insulina iniciou-se corticoterapia com persistência dos episódios hipoglicémicos. Dado o morfotipo da doente houve grande dificuldade em colher amostras de sangue aquando dos episódios de hipoglicémia. Uma vez realizada a colheita em hipoglicémia (por punção de veia central) constatou-se glicemia de 32 mg/dL com insulinémia de 207 µUI/mL [0-30] e Péptido C indetectável. Apesar da doente persistentemente negar a administração de Insulina, ao verificar os seus pertences, encontraram-se várias ampolas de insulina Regular e seringas de insulina. Este comportamento era recompensado pela deslocação da doente para o centro das atenções não só dos seus familiares mas também da equipa de Endocrinologia.

P30 DOENÇA DE VON-HIPPEL-LINDAU (VHL) E FEOCROMOCITOMA: CASO CLÍNICO

*Vaz D, Queirós J, Lima E, Marques F, Dores J
Serviços de Endocrinologia, Urologia, Oncologia. HGSA, EPE, Porto*

Introdução: A doença de VHL é uma doença de transmissão autossómica dominante presente em 1/36000 nados-vivos. O diagnóstico é feito em média aos 26 anos e baseia-se em critérios clínicos complementados com a documentação da mutação no gene VHL. O espectro clínico inclui feocromocitomas com apresentação em doentes jovens, múltiplos e de localização extra-adrenal e com manifestações frustes de sobreprodução de catecolaminas. Propomos o caso de doente com doença de VHL na qual se diagnostica um feocromocitoma.

Caso clínico: Doente do sexo feminino com 42 anos de idade com diagnóstico de Doença de VHL pela presença de angiomas retinianos, condicionando amaurose bilateral aos 17 anos, e hemangioblastoma cerebeloso, que se manifestou por ataxia aos 28 anos. A doente vem à nossa consulta para estudo de 2 nódulos de 2 e 3 cm na glândula supra-renal direita e nódulo hipodenso no rim esquerdo, detectados por TAC abdominal.

A doente referia cefaleias e palpitações ocasionais, tinha história de HTA há 11 anos controlada com 2 anti-hipertensores. Sem crises hipertensivas documentadas. Negava história familiar de HTA e de feocromocitoma.

O estudo mostrou:

- Hipotensão ortostática.
- Normetanefrina de 5473 nmol/dia (480-2424 nmol/dia) em amostra de urina de 24 horas; restantes catecolaminas normais.
- Foco de intensa fixação na glândula supra-renal direita na cintigrafia com MIBG.

Após adrenalectomia direita, o estudo anatomopatológico revelou 2 nódulos de 2,5 e 3 cm de maior diâmetro correspondendo a feocromocitomas encapsulados com hemorragia, sem necrose e com baixo índice mitótico, sem invasão vascular e com reactividade para cromogranina, sinaptofisina, NSE e S-100.

Aguardamos o resultado do estudo genético que poderá envolver os seus descendentes.

Discussão e Conclusões: Nesta doente destacamos a apresentação em idade tardia, a presença de HTA sem paroxismos, com hipotensão ortostática e a presença lesões múltiplas adrenais.

P31 HIPOCALIÊMIA E SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO

Fonseca AG, Veloza A, Amaro M, Passos D, Portugal J
Serviços de Medicina e Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta, Almada

Um homem de 72 anos foi admitido para esclarecimento de quadro de hipocaliémia refractária grave e alcalose metabólica. Como antecedentes pessoais salientava-se hipertensão arterial, medicada com antagonistas dos canais de cálcio e diuréticos, e diagnóstico recente de diabetes mellitus. A investigação etiológica revelou hipercortisolismo grave secundário a neoplasia do pulmão (carcinoma de pequenas células). Do ponto de vista endocrinológico salientavam-se valores muito elevados de cortisol plasmático (61,8-80,7 ug/dl), ACTH plasmático (122-155 pg/dl) e cortisol urinário (10272 ug/24 h), hiperplasia bilateral das glândulas supra-renais, e ausência de semiologia clássica de hipercortisolismo. O doente iniciou metirapona. Foi protelado o início de quimioterapia por sepsis que condicionou o seu óbito ao 35º dia de internamento. O síndrome de Cushing ectópico ou síndrome de secreção ectópica de ACTH é raro. Ocorre, de forma paraneoplásica, em 0,5 a 2% dos casos de carcinoma de pequenas células do pulmão, caracterizando-se por hipercortisolémia grave e associando-se a mau prognóstico. A hipocaliémia grave associada a alcalose metabólica é a principal manifestação clínica. Na prática clínica diária, a hipocaliémia é um achado frequente geralmente resultante de efeito secundário de fármacos ou outras substâncias. Este caso clínico é ilustrativo da descrição clássica do síndrome de Cushing ectópico e salienta a importância de uma abordagem sistemática e rigorosa no diagnóstico diferencial da hipocaliémia.

P32 FEOCROMOCITOMA E GRAVIDEZ CASO CLÍNICO

Veloza A¹, Manita I¹, Coelho C¹, Corte-Real C², Pereira A³, Passos D¹, Cordeiro M¹, Raimundo L¹, Portugal J¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Cirurgia; ³Serviço de Ginecologia-Obstetrícia. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

Introdução: Os feocromocitomas são tumores raros (incidência anual 2-8 casos/milhão). Durante a gravidez, o diagnóstico de feocromocitoma é ainda mais incomum e crucial, uma vez que o seu não reconhecimento tem consequências potencialmente catastróficas para a mãe e para o feto. A abordagem do feocromocitoma é semelhante à mulher não grávida. O *timing* da adrenalectomia é controverso.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 30 anos, primípara, sem antecedentes pessoais relevantes. Detectada hipertensão arterial às 18 semanas de gravidez numa consulta obstétrica de rotina. Tinha história não valorizada previamente, de episódios de palpitações, sudorese e cefaleias, sem factor precipitante identificável. A avaliação imagiológica (ecografia e ressonância abdominais) revelou uma lesão expansiva na supra-renal direita, com 64x60 mm, com ganho moderado de sinal em T2. Laboratorialmente apresentava metanefrinas totais e normetanefrinas urinárias elevadas. Internada às 29 semanas de gravidez para preparação pré-operatória e controlo tensional. Medicada com fenoxibenzamina e posteriormente com propranolol, com melhoria dos paroxismos. A decisão cirúrgica envolveu uma equipa multidisciplinar com Endocrinologia, Cirurgia Geral, Obstetrícia e Anestesiologia. Optou-se por efectuar cesariana electiva às 32 semanas, que decorreu sem picos hipertensivos. Quatro dias depois, foi submetida a adrenalectomia direita laparoscópica. Sem intercorrências no pós-operatório. O exame histológico confirmou tratar-se de feocromocitoma. Sete meses após a cirurgia, a doente mantém-se sem crises paroxísticas, com metanefrinas urinárias totais e fraccionadas normais, cálcio, PTH e calcitonina normais. Identificado bócio multinodular (bócio colóide na citologia). Aguarda resultado de estudo genético e mantém seguimento na consulta de Endocrinologia.

Comentários: Os principais objectivos na abordagem do feocromocitoma na gravidez são: o seu diagnóstico precoce, evitar crises hipertensivas durante o parto e tratamento cirúrgico definitivo. Este poderá ser efectuado no 2º trimestre ou após a cesariana. Este caso demonstra a necessidade do planeamento multidisciplinar para uma adequada abordagem desta rara patologia endócrina durante a gravidez.

P33 SÍNDROME DE CUSHING ACTH INDEPENDENTE EM DOENTE COM ANTECEDENTES DE DOENÇA DE CUSHING

Santos J¹, Paiva I¹, Gomes L¹, Batista C¹, Geraldes E¹, Rito M², Velez A³, Oliveira F³, Carvalheiro M¹

Serviços de ¹Endocrinologia; ²Neurocirurgia; ³Cirurgia I. HUC

A síndrome de Cushing resulta da produção excessiva de glucocorticóides pela supra-renal. Trata-se de uma patologia incapacitante com elevada taxa de complicações e recidivas, implicando seguimento regular.

Doente do sexo masculino, 29 anos, referenciado à Endocrinologia por HTA, aumento de peso, ansiedade, astenia, fraqueza muscular. Exame físico: excesso ponderal, fácies lunar, eritrósica, equimoses, "buffalo hump", estrias violáceas, atrofia muscular proximal. Analiticamente: cortisol livre urinário (CLU) 821 µg/24 h (N:10-80); cortisol sérico às 8h-25 µg/dl (5-25) e às 23 h – 20 µg/dL; ACTH – 20 pg/mL (9-52) às 8 h, e 14 pg/mL às 23 h; 14,9 µg/dL de cortisolémia na prova de frenação com dexametasona; prova da CRH: aumento da ACTH (17 para 94 pg/mL). RMN hipofisária: microadenoma. TAC abdominal: nódulo da supra-renal esquerda. Cateterismo dos seios petrosos inferiores: ACTH máxima 368 (direita) e 136 pg/mL (esquerda). Foi submetido a cirurgia transesfenoidal - anatomia patológica: adenoma com imunocitoquímica positiva para ACTH. Pós-operatório: melhoria da HTA, persistência de astenia, artralguas, regressão parcial do morfotipo. Seis semanas depois, CLU - 20 µg/24 h. Em 2005 repete RMN hipofisária: sem lesão residual. Em Julho 2006, suspeita de recidiva por agravamento da HTA e do peso. Apresentava

elevação do CLU (128 µg/24 h), ACTH indoseável, cortisolémia após frenação com dexametasona 16 µg/dL. Na TAC abdominal o nódulo da supra-renal mantinha as características. Em Dezembro 2006, suprarrenalectomia esquerda - anatomia patológica: adenoma funcionante do córtex. Após a cirurgia, normalização da TA, do CLU (9 e 12 µg/24 h) e dos valores de cortisol sérico (1,8 µg/dL às 8h e 1,6 µg/dL às 23 h) necessitando de terapêutica substitutiva, tendo havido redução progressiva das doses e suspensão em Março 2007. Mantém-se clinicamente bem, sem terapêutica.

Trata-se de uma situação rara, em que após cura cirúrgica de Doença de Cushing por microadenoma hipofisário se evidencia autonomia secretora de adenoma córtico-supra-renal coexistente. Este caso clínico é relevante, salientando a complexidade dos casos de hipercortisolismo.

P34 SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Santos J¹, Batista C¹, Paiva I¹, Geraldes E¹, Rito M², Carvalheiro M¹

Serviços de ¹Endocrinologia; ²Neurocirurgia. HUC

O Cushing cíclico caracteriza-se pela secreção episódica de ACTH, com correspondente variação cíclica da secreção de cortisol. A suspeita surge quando a um quadro clínico evidente de hipercortisolismo correspondem doseamentos hormonais normais (basais e dinâmicos). O diagnóstico só é confirmado quando se identificam as flutuações clínicas típicas dos períodos secretores.

Doente de 33 anos, recorreu a consulta de Endocrinologia por astenia, excesso ponderal, hirsutismo, HTA, mialgias e fraqueza muscular. Avaliação clínica: fácies lunar, eritrósica, "buffalo hump", preenchimento dos escavados supraclaviculares e lanugo. Analiticamente: cortisol livre urinário (CLU) 112 µg/24 h (N: 10-80); ACTH 34 pg/mL (23 h) e 26 pg/mL (8 h); cortisolémia basal 13 µg/dL (23 h), 11 µg/dL (8 h) e 1,1 µg/dL após frenação com dexametasona. Perante forte suspeita de Cushing, com flutuações da clínica, repetiu CLU (200 e 68 µg/24 h). Densitometria óssea: osteopenia da coluna lombar.

RM hipofisária: "...área milimétrica, ovóide, que poderia traduzir quisto da pars intermédia...". No cateterismo dos seios petrosos inferiores, a ACTH atingiu 703 pg/mL (direita) e 541 pg/mL (esquerda). Após revisão imagiológica, observou-se lesão compatível com adenoma. A doente foi submetida a cirurgia transesfenoidal em Julho 2007 (anatomia patológica: corticotrofinoma). Teve alta do serviço de Neurocirurgia medicada com hidrocortisona e DDAVP. No pós-operatório, referiu astenia, mialgias e descamação cutânea, ocorreu normalização tensional, redução da pilosidade e do peso. Na re-avaliação 6 semanas após cirurgia: ACTH 7,4 pg/mL (23 h) e 10 pg/mL (8 h); cortisol <1 µg/dL (23 h) e 7,4 µg/dL (8 h); cortisol após frenação com DXM < 1,0 µg/dL; sem alterações da restante função hipofisária. Três meses após cirurgia, repetiu RM hipofisária, não apresentando recidiva ou resíduo tumoral.

Trata-se de um caso em que a forte suspeita de Síndrome de Cushing motivou a continuação do estudo, embora o doseamento de CLU fosse apenas ligeiramente elevado, e tendo ocorrido frenação com DXM. Só a identificação de períodos clínicos distintos (grande astenia e mialgias *versus* períodos assintomáticos) permitiu a confirmação laboratorial do diagnóstico.

P35

FEOCROMOCITOMA

UMA CAUSA RARA DE CHOQUE E FALÊNCIA MULTIORGÃOS

Agapito A¹, Fonseca F¹, Prazeres H³, Rui M², Rosa N², Pidal A², Resende M², Fernandes AP², Mourão L²

¹Serviço de Endocrinologia e ²Unidade de Cuidados Intensivos. Hospital Curry Cabral; ³IPO Coimbra

Introdução: As manifestações clínicas habituais do feocromocitoma associam à HTA cefaleias, palpitações e diaforese. Formas raras de apresentação incluem abdómen agudo, choque, edema pulmonar, miocardiopatia dilatada e falência multiorgãos.

Caso clínico: Uma jovem de 26 anos recorreu ao Serviço de Urgência por tosse seca, dispneia, cansaço e sudorese profusa com 5 dias de evolução. Apresentava-se sub-febril, polipneica,

taquicardica (146 ppm) e TA 170/110 mmHg. Sopro sistólico II/VI mitral e fervores crepitantes basais bilaterais. Exames complementares: leucócitos 11.400 (neutrófilos 78%), PCR 47,1 mg/dl e ausência de marcadores de lesão cardíaca, renal e hepática. Rx tórax: infiltrados nodulares coalescentes nas bases. Por agravamento da dispneia foi transferida para a UCI com o diagnóstico de pneumonia bilateral hipoxemiante, instalando-se choque cardiogénico e oligúria refractários à fluidoterapia. No ecocardiograma: dilatação do VE com hipocinesia difusa, má função sistólica global e regurgitação mitral moderada. A evolução negativa condicionou ventilação mecânica e perfusão de amins, sem resposta. Decorridas 24 horas iniciou hemodiálise com melhoria gradual da TA e diminuição do suporte aminérgico e ventilatório sendo extubada às 72 horas. A TAC toraco-abdominal revelou massa da suprarrenal direita com 60 mm e captação heterogénea de contraste. Considerámos então feocromocitoma no diagnóstico diferencial de falência multiorgânica, confirmado pelo valor sérico de noradrenalina 5649 ng/l (vr <425).

Submetida a suprarrenalectomia direita, após bloqueio adrenérgico, a histologia confirmou feocromocitoma. Decorridos 8 meses observou-se normalização da função cardíaca. O estudo genético identificou mutação do exão 3 do tipo missense Lys159Glu, que permitiu afirmar síndrome de Von Hippel Lindau. O rastreio de tumores revelou em RMN imagem compatível com hemangioblastoma da protuberância.

Comentários: A diversidade de formas de apresentação do feocromocitoma potencialmente fatais, que mimetizam outras patologias, exige um elevado nível de suspeição para o diagnóstico atempado. O estudo genético deve ser feito mesmo nas formas esporádicas, nomeadamente se doentes jovens.

P36

HIPERANDROGENISMO COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO DO CARCINOMA DO CÓRTEX SUPRARRENAL

Duarte L¹, Nunes JS¹, Coutinho JM², Tavares P², Lopes AF¹, Malheiro F¹

Serviço de: ¹Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Cirurgia. Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Introdução: O carcinoma do córtex suprarrenal (CCSR) é um tumor raro, com uma elevada taxa de recidiva e um prognóstico reservado. Em cerca de 60% dos casos estes tumores são hormonalmente activos, sendo o Síndrome de Cushing isolado ou associado a virilização a forma de apresentação mais frequente nos adultos. O CCSR com produção isolada de androgénios e estrogénios é ainda mais raro.

Caso Clínico: Apresentamos o caso clínico de uma mulher de 37 anos, referenciada à Consulta de Endocrinologia em Janeiro de 2007 por acne facial e hirsutismo com cerca de 1 ano de evolução e, posteriormente, metrorragias e lombalgia esquerda. A avaliação analítica evidenciou aumento da testosterona total (5,6 ng/ml), testosterona livre (16,8 pg/ml), androstenediona (>10 ng/ml), 11-desoxicortisol (>25 ng/ml), 17- α OH-progesterona (18,7 ng/ml), 17- β estradiol (539 pg/ml) e SHBG (143 nmol/L), com diminuição da FSH (1,1 mUI/ml) e LH (1,0 mUI/ml). A DHEA-SO₄ (277 μ g/dl), cortisol sérico (13,6 μ g/dl), cortisol urinário (69 μ g/24 h) e ACTH (9,27 pg/ml) eram normais. A TAC abdomino-pélvica evidenciou volumosa massa na suprarrenal esquerda, com 56x48 mm, heterogénea; trombo na veia suprarrenal e renal homolateral; três formações nodulares esplénicas; imagem hipocaptante hepática e imagem anexial direita hipodensa com 20mm. Foi submetida a suprenalectomia esquerda, esplenectomia e linfadenectomia em Abril 2007. O exame histopatológico foi compatível com CCSR e quistos mesoteliais do baço; os gânglios não apresentavam metástases. A avaliação analítica e imagiológica realizada no pós-operatório revelou normalização completa das alterações hormonais e ausência de doença residual local-regional. A imagem hepática era compatível com quisto e não se evidenciava imagem anexial direita. Actualmente sob terapêutica com mitotano (1,5 g/dia) encontra-se sem alterações clínicas ou laboratoriais.

Conclusão: O CCSR constitui uma causa rara de hiperandrogenismo. Contudo, deve sempre ser tido em conta no diagnóstico diferencial desta condição, pois só um diagnóstico precoce e a ressecção radical do tumor têm um efeito benéfico comprovado na sobrevida destes doentes.

P37 INCIDENTALOMA QUÍSTICO VOLUMOSO DA GLÂNDULA SUPRARRENAL CASO CLÍNICO

Simões H, Conceição J, Lima M, Monteiro P, Raposo J, Saraiva M
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

LSMCG, sexo feminino, 34 anos, caucasiana, sem antecedentes médicos importantes, medicada habitualmente apenas com anticoncepcionais orais, sem antecedentes familiares de relevo. Devido a queixas inespecíficas, prolongadas, de mal-estar generalizado é realizada TC abdominal em 13/03/2007 que demonstra a presença de massa com origem na glândula supra-renal esquerda (SRe) ou no pólo superior do rim esquerdo, de limites mal definidos, medindo aproximadamente 2,0 por 5,0 cm. Por dificuldade em caracterizar esta lesão, efectuou RNM (15/05/2007) em que se visualiza lesão lobulada complexa na SRe medindo 1,3 por 5,5 cm, de limites imprecisos. Foi enviada à consulta de Endocrinologia para estudo funcional e decisão terapêutica adequada. Não se apurou história de HTA, sintomatologia ou achados clínicos sugestivos de disfunção da supra-renal, sendo o morfotipo inespecífico. Os doseamentos hormonais plasmáticos de ACTH, desidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona, aldosterona e renina, encontravam-se dentro dos valores de referência, assim como os doseamentos de cortisol, metanefrinas e ácido vanilmandélico na urina de 24 horas. O ionograma e a *clearance* de creatinina não evidenciaram alterações da normalidade.

Atendendo às dimensões e à natureza indeterminada da massa, decidiu-se a remoção cirúrgica da mesma, tendo sido efectuada suprenalectomia esquerda em 05/09/2007. A análise macroscópica da peça revelou SRe com 8x6x3,7 cm de conformação quística ao corte, contendo líquido seroso. A superfície interna mostrou-se lisa, brilhante, multiloculada, medindo a loca dominante 6 cm de maior dimensão. O exame histológico revelou quisto multiloculado, de parede fibrosa, com revestimento endotelial (confirmado por imunohistoquímica) e corpos psamomatosos. Tratava-se de um quisto multiloculado da SRe, lesão rara entre os chamados

incidentalomas, sobretudo nas dimensões descritas, e que colocou problemas no diagnóstico diferencial com lesão maligna. Foi repetido estudo funcional analítico no pós-operatório, sem alterações dos parâmetros descritos e o controlo imagiológico não mostrou dados relevantes. Discute-se o diagnóstico diferencial deste tipo de lesões.

P38 METÁSTASES ÓSSEAS MANIFESTAÇÃO PREDOMINANTE DE SÍNDROME DE PARAGANGLIOMA TIPO 4

Varela A, Carvalho D, Lima J, Mesquita J, Espiga de Macedo M, Costa Cabral A, Souto-Moura C, Pinto R, Soares P, Soares R, Feijão T, Máximo V, Medina JL

Serviços de: Endocrinologia, Medicina Interna, Cirurgia, Anatomia Patológica, Ortopedia. Hospital S. João, EPE e IPATIMUP, Porto

Introdução: Os tumores secretores de catecolaminas são uma doença rara, ocorrendo em menos de 0,2% dos doentes com hipertensão arterial. A maioria destes tumores são esporádicos, mas 15 a 20% são familiares, associando-se a síndromes como MEN2, VHL, NF1 e Síndrome de Paraganglioma (PGL) tipo 1, 3, 4.

Casos Clínicos: Identificámos uma família na qual 3 indivíduos foram diagnosticados de feocromocitomas suprarenais e extra-adrenais. No caso índice, o estudo genético do gene RET foi negativo. O estudo dos genes do complexo mitocondrial (succinil-desidrogenase) no caso índice evidenciou uma mutação de tipo *frameshift* no exão 6 do gene SDHB (c.589 ins C) com perda de actividade da enzima. O complexo mitocondrial II é um gene supressor tumoral envolvido no transporte de electrões e no ciclo do ácido tricarbóxico. Posteriormente foi alargado o estudo genético aos restantes familiares de primeiro grau, sendo o rastreio positivo em 4 indivíduos (3 assintomáticos e 1 falecido por feocromocitoma). A árvore genealógica sugere tratar-se de uma doença autossómica dominante. A penetrância parece ser muito variável dado que encontramos um portador com 80 anos sem evidência de doença. As metástases cranianas num caso e as da coluna noutra sugerem maior agressividade da situação clínica. A remoção electiva da metástase da coluna e colocação prótese foi realizada

num dos doentes. O rastreio de paragangliomas foi negativo até ao momento nos portadores, os quais em geral são bioquimicamente negativos. O acompanhamento cuidadoso destas famílias permitir-nos-á estabelecer a história natural deste síndrome e estabelecer a periodicidade do rastreio.

Conclusão: Dos três Sdrs Paragangliomas (PGL 1, 3, 4), o tipo 4 apresenta pior prognóstico devido a prevalência de feocromocitomas e paragangliomas malignos e a frequente associação com outras neoplasias como carcinomas de tiróides e carcinomas de células renais. O rastreio genético das mutações do complexo mitocondrial II é aconselhável em indivíduos com feocromocitomas aparentemente esporádicos.

P39 HIPERPLASIA CONGÉNITA DA SUPRA-RENAL

Tomé S¹, Melo-Rocha G², Freitas J¹, Borges T¹, Cardoso H²

¹Serviço de Pediatria; ²Serviço de Endocrinologia, Doenças do Metabolismo e Nutrição. HGSA, EPE, Porto

A Hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) é uma doença autossómica recessiva que resulta de deficiência enzimática na síntese do cortisol. O défice de 21-hidroxilase é a causa mais comum sendo responsável por mais de 90% dos casos.

Caracteriza-se nesta revisão casuística a forma de apresentação, tratamento e evolução de doentes com HCSR seguidos na consulta de endocrinologia pediátrica e posteriormente na consulta de endocrinologia de adultos do HGSA.

Incluem-se 14 doentes, com distribuição equitativa por ambos os sexos e com um *follow-up* médio de 12 anos (máximo de 27 anos, mínimo 10 meses).

Em 5 doentes, 2 do sexo masculino e 3 do sexo feminino com ambiguidade sexual houve uma apresentação da HCSR sob a forma clássica com crise perdedora de sal. Em 7 doentes a apresentação foi sob a forma virilizante simples (3 do sexo feminino com genitais ambiguos) e em 2 doentes sob a forma não clássica.

A suspeita diagnóstica nos 9 doentes com diagnóstico depois do período NN (HCSR virilizante simples e não clássica) baseou-se na pre-

sença de pubarca precoce em 78% e na presença de genitais ambíguos em 22%. Nestes doentes a idade óssea na altura do diagnóstico apresentava um avanço de 4,3 anos (mínimo 1,5 e máximo 6,6 anos).

Todos os doentes estão tratados com glucocorticóides e 6 fazem 9 β -fluorohidrocortisona. Três doentes desenvolveram puberdade precoce central com necessidade de terapêutica com análogo de LHRH. Dos 5 doentes actualmente adultos, 4 atingiram a altura alvo e uma doente engravidou espontaneamente tendo uma filha saudável. As formas virilizantes simples são frequentemente responsáveis por diagnósticos tardios, muitas vezes numa fase em que há já um grande avanço da idade óssea podendo comprometer a altura final. Quando o avanço da idade óssea é muito marcado pode ocorrer Puberdade Precoce Central. O estudo de genética molecular, efectuado em 8 doentes é um passo importante no estudo desta patologia permitindo confirmar o diagnóstico e prever a actividade enzimática.

P40

SÍNDROME DE CUSHING IATROGÉNICO DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Oliveira AI^{1,2}, Braga DC¹, Matos MJ¹, Vinha E¹, Freitas P^{1,2}, Medina JL^{1,2}

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

Introdução: O Síndrome de Cushing quando estudado do ponto de vista etiológico, torna-se muitas vezes um desafio para o clínico.

Caso Clínico: Os autores apresentam o caso de uma doente de 57 anos, com HTA diagnosticada há cerca de 1 ano e lombalgias crónicas refractárias pelo que recorreu a acupunctura semanalmente. Em Setembro/2006 refere aparecimento de obesidade com face em lua cheia, pescoço de búfalo e aumento da pilosidade facial. Negava uso de corticóides. Tinha efectuado TAC abdominal que não evidenciava alterações das supra-renais. Analiticamente apresentava em Nov/2006 cortisolúria de 0,25 ug/d (36-137) e cortisol sérico matinal de 0,19 ug/dL (6,2-19,4). Iniciou Hidrocortisona 20 mg (1+1/2 comp/dia) e subsequentemente apresentou cortisolúrias

elevadas de 861 e 296 ug/24 horas, pelo que reduziu medicação até à sua suspensão. Em Junho/2007 apresentava cortisolúria 0,4 ug/d (36-137), cortisol sérico 0,3 ug/dL (6,2-19,4) às 8 e 0,2 ug/dL (2,3-11,9) às 16 horas; ACTH <5 pg/mL às 8 (<46) e <5 pg/mL às 16 horas. Internada em Endocrinologia efectuou prova de Synacthen®: cortisol aos 0 min 8,0 ug/dL e aos 60 min 12,4 ug/dL. Na prova de Synacthen depot® verificou-se uma boa resposta de cortisol: 10,7/21,4/27,6/30,4/40,4 ug/dL às 0, 1, 4, 8 e 24 horas respectivamente. Perante a suspeita de Síndrome de Cushing iatrogénico, com consequente insuficiência supra-renal secundária e após cuidadoso interrogatório à doente, constatou-se que, nas sessões de acupunctura, lhe era aplicado um creme seguido de um penso que não deveria retirar durante uma semana, referindo astenia marcada caso faltasse a uma sessão. A doente não retomou sessões de acupunctura. Em Agosto de 2007 apresentava valores de cortisolúria, cortisol e ACTH normais e melhoria gradual do quadro clínico.

Conclusão: Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com Síndrome de Cushing presumivelmente secundário a terapêutica glicocorticóide tópica aplicada em sessões de acupunctura.

P41

ADENOMAS NÃO-FUNCIIONANTES DA HIPÓFISE CLINICAMENTE SILENCIOSOS?

Mota F, Matos C, Afonso M, Almeida R, Marques O

Consulta de Grupo de Hipófise, Serviço de Endocrinologia e Serviço de Neurocirurgia. Hospital de S. Marcos, Braga

Introdução: São denominados adenomas da hipófise clinicamente não-funçioantes aqueles que não apresentam clínica de hipersecreção hormonal. Por esse motivo, os seus sinais e sintomas dependem do seu efeito de massa.

Objectivos: Determinar as características clínicas, terapêuticas e imunohistoquímicas de 56 doentes com adenoma clinicamente não-funçioante numa consulta de grupo de hipófise.

Métodos: Revisão e análise estatística dos processos clínicos e radiológicos dos pacientes.

Resultados: Caracterizaram-se 32 doentes do sexo masculino e 24 do feminino com idade

média de $54,4 \pm 17,4$ anos e $54,6 \pm 18,9$ anos respectivamente ($p=0,774$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos relativamente ao motivo principal que conduziu ao diagnóstico.

Motivo	Sexo masculino	Sexo feminino
Sintomas visuais	11	8
Sintomas endócrinos	4	6
Apoplexia	7	1
Cefaleias	1	2
Achado de imagem	9	7
Total	32	24

Quando inquiridos, 11 doentes do sexo masculino referiram disfunção erétil. A hemianópsia (bi)temporal constituiu a alteração campimétrica pré-cirúrgica mais frequente (14 de 31 campimetrias). Em 6 casos verificou-se defeitos muito graves dos campos visuais. O III par craniano foi o mais atingido (5 de 7 casos). Todos os tumores eram macroadenomas, sendo que 68% comprimiam o quiasma óptico e 32% demonstravam sinais de hemorragia prévia. Analiticamente, os eixos somatotrófico e gonadotrófico eram mais frequentemente atingidos (43% e 54% respectivamente), e 29% dos doentes apresentavam pan-hipopituitarismo. Foram efectuadas 34 primeiras cirurgias (22 por via transfenoidal e 12 por craniotomia), e 7 re-intervenções. Constatou-se melhoria dos defeitos dos campos visuais em 67% dos casos e normalização analítica em 14%. A análise imunohistoquímica foi positiva para hormonas hipofisárias em 50% dos tumores removidos. A bromocriptina foi utilizada em 3 doentes por suspeita de prolactinoma, sem evidência de diminuição do tamanho tumoral.

Conclusão: Os macroadenomas clinicamente não funcionantes são tumores histologicamente heterogéneos que conduzem a morbilidade importante se não tratados.

P42 PROLACTINOMA GIGANTE QUAL A MELHOR TERAPÊUTICA?

Matos C¹, Mota F¹, Marques O¹, Almeida R², Alegria C², Pardal F³
Serviços de ¹Endocrinologia, ²Neurocirurgia e ³Anatomia Patológica do Hospital de S. Marcos, Braga, Portugal

Os prolactinomas gigantes são entidades raras, com alguns casos individuais descritos na literatura, mas com poucas séries com resultados terapêuticos disponíveis. Representam um desafio terapêutico: restabelecer a normoprolactinémia, o eugonadismo e diminuir o tamanho tumoral podem não ser objectivos realistas, e podem ocorrer complicações específicas durante o tratamento que alteram a conduta inicial.

Descreve-se o caso de um doente de 28 anos de idade a quem, por sintomas de efeito de massa (alterações do comportamento e défice visual), foi diagnosticado um macroprolactinoma com 76 mm de maior diâmetro, com extensão supra-selar, grande componente quístico antero-superior e componente sólido postero-inferior em íntima relação com as estruturas vasculo-nervosas da base do crânio. O estudo hormonal basal revelou prolactinémia de 158700 uUi/mL (58-254), sem insuficiências hipofisárias associadas. Foi submetido a cirurgia por craneotomia mas, apresentou recidiva do componente quístico com necessidade de re-intervenção no primeiro ano de *follow-up*. A histologia mostrou células densamente granuladas e a imunohistoquímica marcação difusa e intensa para prolactina (PRL) e elevado grau de proliferação celular (Ag Ki-67 de 7% e índice de expressão nuclear de p53 de 42%). Fez tratamento com bromocriptina até 45 mg/dia com redução em 92% dos níveis de PRL. Apesar da diminuição do componente quístico não houve alteração significativa do componente sólido com a terapêutica.

Colocam-se pois questões terapêuticas particulares a discutir: o envolvimento de estruturas neurológicas vitais como principal preocupação, a recidiva precoce pós-cirurgia do componente quístico, os efeitos a longo prazo de doses elevadas de bromocriptina, a dificuldade em restaurar o eugonadismo e a possibilidade do uso de radioterapia como terapêutica adjuvante e seus efeitos secundários. Sabe-se ainda que este comportamento clínico e a positividade para o Ki-67 e p53 alertam para a possibilidade de um tumor com comportamento agressivo e até potencial maligno.

P43 ADENOMAS DA HIPÓFISE EPIDEMIOLOGIA DE UMA CONSULTA

O Marques¹, R Almeida², F Mota¹, C Matos¹, M Afonso²

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia. Hospital de S. Marcos, Braga

A consulta de Grupo Hipófise do H. S. Marcos funciona em conjunto com Endocrinologista e Neurocirurgião desde 2001. Nos anos anteriores a observação não era simultânea.

No Minho, existem Endocrinologistas em 2 hospitais (H. S. Marcos-Braga e C. H. Alto Minho-Viana do Castelo) mas Neurocirurgiões apenas no primeiro. Nesta região, a referência dos doentes com adenomas da hipófise é feita para esta consulta pelo menos nos casos que necessitam opinião cirúrgica.

Até fim de Outubro de 2007, foram observados 185 doentes, 123 do sexo feminino e 62 do sexo masculino, com idade média aquando do diagnóstico de 39,5 anos (mín 14-máx 85) e de 49,8 anos (mín 16-máx 86) respectivamente. Encontramos 130 macroadenomas e 55 microadenomas. Em 70% dos casos havia hipersecreção hormonal. Os motivos que conduziram ao diagnóstico foram: sintomas endócrinos (44%), sintomas visuais (17,3%), achado de imagem (14,5%), apoplexia (8,1%), cefaleias (7%) e outro (2,1%). Desde 2001 foram diagnosticados anualmente 22/9/17/15/22/33/9 novos casos.

Do total de doentes, apenas 25 residiam fora do distrito de Braga, motivo pelo qual a avaliação da frequência do tipo de adenoma determinado pela clínica/secreção ou imunohistoquímica e a prevalência dos adenomas no distrito foi efectuada nos 160 casos restantes. A população residente no distrito de Braga em 2006 era de 860.000 indivíduos.

Tipo de adenoma	n	Frequência (%)	Prevalência (nº casos/milhão)
Prolactinoma	75	46,9	87
Acromegalia	33	20,6	38
Não funcionantes	24	15,0	28
Gonadotrofinomas	11	6,9	14
D. Cushing	9	5,6	10
Células nulas	8	5,0	9

O adenoma mais frequente nos restantes 25 doentes foi o não funcionante.

Globalmente, a frequência dos diferentes tipos de adenomas parecer ser sobreponível à encontrada na literatura. A casuística, embora pequena, é específica da nossa população uma vez que maioritariamente os doentes são também naturais da região.

P44 ADENOMA PLURI-HORMONAL ACTH/PRL OU ADENOMAS HIPOFISÁRIOS MÚLTIPLOS? CASO CLINICO

Matos MJ¹, Freitas P^{1,2}, Oliveira AI^{1,2}, Vinha E¹, Pereira J³, Castro L⁴, Bernardes I⁵, Carvalho D^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do H.S.João, EPE, Porto; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ³Serviço de Neurocirurgia do H.S.João, EPE, Porto; ⁴Serviço de Anatomia Patológica do H.S.João, EPE, Porto; ⁵Serviço de Neurorradiologia do H.S.João, EPE, Porto

Introdução: Os adenomas hipofisários múltiplos, bem como os plurihormonais, são relativamente raros em séries cirúrgicas. Apresentamos o caso de uma doente com hiperprolactinemia e doença de Cushing.

Caso clínico: Doente do sexo feminino de 37 anos, seguida em consulta de Endocrinologia por obesidade mórbida. Referia aumento de peso gradual, galactorreia e oligomenorreia. Apresentava IMC 42 kg/m², HTA, hirsutismo, acantose nigricante axilar e cervical e pescoço de búfalo. Analiticamente constatou-se hiperprolactinemia [170,1; 172; 169,6 ng/mL aos 0, 20 e 40 minutos, respectivamente (N: 3,4-24,1 ng/mL)], cortisolúria elevada (195,4 µg/dia; N 36-137 µg/dia) e cortisol sérico após 1 mg de dexametasona 24 µg/dL. Realizou provas de frenação com dose baixa e alta de dexametasona, que foram compatíveis com doença de Cushing (cortisol plasmático final prova dose baixa: 2,4 µg/dL e CLU: basal 389,8; final prova dose alta 6,1 µg/dia;). A RMN hipofisária mostrava formação expansiva na cisterna supra-selar, que contactava a haste hipofisária e comprimia o quiasma óptico. Iniciou terapêutica com bromocriptina, tendo efectuado RMN hipofisária 3 meses depois, que se revelou sobreponível à anterior. Foi submetida a cirurgia hipofisária em Novembro/06. O estudo imunohistoquímico da peça operatória para ACTH, prolactina, GH, TSH, LH e FSH apenas mostrou reactividade para ACTH. Após a cirurgia constatou-se perda de peso gradual, melhoria do perfil tensional, hipocortisolismo e hipotireoidismo secundário, tendo iniciado terapêutica de substituição. Mantém, contudo, hiperprolactinemia (104,4; 110,1; 99,2 ng/mL aos 0, 20 e 40 minutos, respectivamente). A RMN pós-operatória mostrou

uma área de 5 mm com realce mais tardio após gadolínio, e ausência de alterações da haste hipofisária ou do quiasma óptico.

Conclusão: A não regressão com a terapêutica médica e a persistência da hiperprolactinemia após a cura da Doença de Cushing sugere estarmos na presença de dois adenomas hipofisários: um macroadenoma produtor de ACTH e um microadenoma produtor de prolactina.

P45 ADENOLIPOMA DA TIRÓIDE UM CASO RARO

Manita I¹, Veloza A¹, Coelho C¹, Saraiva C¹, Passos D¹, Nascimento I², Cordeiro M¹, Raimundo L¹, Portugal J¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

Os adenolipomas da tiróide ou tirolipomas são tumores benignos, raros, da glândula tiroideia, constituídos por tecido adiposo. A apresentação clínica mais característica é o aumento insidioso do volume cervical. A citologia aspirativa da tiroideia pode sugerir o diagnóstico, quando evidencia a coexistência de células adiposas com células foliculares tiroideias. O tratamento definitivo, embora nem sempre indicado, é cirúrgico, e o prognóstico é favorável.

Apresenta-se um caso de uma doente de 61 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia por bócio multinodular (este diagnóstico tinha sido realizado por ecografia da tiroideia na sequência de aumento de volume cervical cerca de 8 meses antes da consulta e disfagia ocasional). Sem história familiar de patologia tiroideia. Na palpação cervical identificou-se um nódulo de consistência mole no lobo esquerdo da glândula tiroideia, indolor, com cerca de 15 mm de diâmetro. Os exames laboratoriais confirmaram o eutiroidismo e os doseamentos de anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase foram negativos. Ecograficamente a tiroideia tinha dimensões normais, ecoestrutura heterogénea, multinodular com o maior nódulo no lobo esquerdo com 17 mm.

O diagnóstico de adenolipoma foi possível apenas por exame histológico (tiroidectomia total), após uma citologia aspirativa da tiroideia suspeita de tumor folicular. Nove meses após

a cirurgia a doente está clínica e laboratorialmente em eutiroidismo sob levotiroxina 100 µg/dia.

É possível que os adenolipomas sejam mais comuns que o esperado, mas não sejam detectados quando exames imagiológicos mais específicos não são realizados. O componente adiposo pode não ser incluído na citologia aspirativa destas lesões e os nódulos são classificados como bócio colóide ou adenoma folicular. O tratamento dos adenolipomas é cirúrgico, mas as indicações para a cirurgia são as mesmas que para os outros nódulos benignos.

P46 LACTATO DESIDROGENASE AUMENTADA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE HIPOTIROIDISMO

A PROPÓSITO DE UM CASO

Martins A, Rosário F, Sobrinho L

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, EPE, Lisboa

Introdução: As manifestações clínicas do hipotiroidismo são muito variáveis. O diagnóstico é feito pela avaliação dos exames complementares, nomeadamente a função tiroideia. Apresentamos um caso clínico em que este diagnóstico foi sugerido pela alteração da lactato desidrogenase e transaminases.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 55 anos, com antecedentes pessoais de leucemia linfocítica aguda de células B, em remissão completa. Inicia em 2005 quadro de astenia e adinamia com agravamento progressivo e obstipação concomitante. O estudo efectuado, imagiológico e laboratorial mantinha parâmetros de remissão completa da doença de base, excepto LDH e valores de transaminases elevadas com agravamento progressivo. Em Janeiro/2006, apresentava LDH=1959 UI/L, AST=119 UI/L e ALT=105 UI/L. Nesta data foi pedida pela primeira vez a função tiroideia: T3 livre<1,6 pg/ml, T4 livre<0,4 ng/dl e TSH=100 mcg/ml. Iniciou terapêutica de substituição com l-tiroxina desde então. Registou-se uma melhoria das queixas apresentadas, com normalização em 1 mês dos valores de transaminases hepáticas, e em 2 meses, dos valores de LDH, concomitantes com a evolução da função tiroideia.

Discussão: Perante o quadro clínico e as alterações laboratoriais, foi feita uma investigação exaustiva de provável recidiva da doença de base, com detecção posterior de alterações da função tiroideia que permitiram fazer o diagnóstico de hipotireoidismo. Esta doente apresentava alterações analíticas já descritas na literatura como o aumento das transaminases hepáticas. Este caso específico tem interesse pelo aparecimento duma alteração pouco frequente, como é o aumento da lactato desidrogenase.

P47

BÓCIO VOLUMOSO TRINTA E SETE ANOS DEPOIS DE TIROIDECTOMIA TOTAL A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Martins A, Rosário F, Sobrinho L

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, EPE, Lisboa

Introdução: O hipotireoidismo pode constituir um estímulo para o crescimento e proliferação de células da tiroideia, devido à estimulação destas por valores de TSH elevados. Apresenta-se um caso de um doente submetido a tiroidectomia total, sem terapêutica com hormona tiroideia desde então, a quem foi detectado um bócio de grandes dimensões 37 anos depois.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 60 anos, com antecedentes de tiroidectomia total e celulectomia bilateral em dois tempos, em 1966 e 1969, por carcinoma papilar da tiroideia com metástases ganglionares. Medicado com hormona tiroideia após a cirurgia, abandonou a consulta em 1970. Sem qualquer medicação desde então.

Em 2006, internado de urgência no Hospital da área de residência por lipotimia; exame neurológico e TAC-CE sem alterações relevantes. O radiograma de tórax revelava alargamento do mediastino, com TAC torácica confirmando presença de massa multinodular extensa envolvendo o mediastino. Realizou cintigrafia com ^{99}Tc , que confirmou tratar-se de imagem sugestiva de glândula tiroideia. Laboratorialmente em hipotireoidismo.

Em Maio 2007, submetido a exeresse da massa, com 140 g, e diagnóstico histológico de bócio multinodular. Apresentava igualmente uma

metástase ganglionar cervical, com 1 cm de diâmetro, de carcinoma papilar da tiroideia.

Discussão: Trata-se de um doente em que foi efectuada totalização de tiroidectomia por carcinoma papilar da tiroideia. Na ausência de terapêutica de supressão com hormona tiroideia, as células tiroideias residuais apresentaram um crescimento compensatório, que permitiu ao doente um período de tempo alargado sem sintomatologia. O doente acabou por apresentar queixas apenas pelo componente compressivo intra-torácico.

P48

BRONQUIECTASIAS COMO FALSO POSITIVO NAS CINTIGRAFIAS CORPORAIS APÓS TERAPÊUTICA COM ^{131}I

A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Martins A¹, Rosário F¹, Garrão A¹, Quaresma P², Ferreira T², Sobrinho L¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Nuclear. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, EPE Lisboa

Introdução: Após terapêutica com ^{131}I é realizada uma cintigrafia corporal diagnóstica. Apresentam-se 3 casos em que bronquiectasias surgiram como falso-positivo na cintigrafia corporal após terapêutica com ^{131}I .

Casos clínicos: Três mulheres, de 62, 64 e 65 anos, seguidas na Consulta de Oncologia Tiroideia do IPOFG, Lisboa, com o diagnóstico de carcinoma papilar da tiroideia, efectuaram terapêutica com ^{131}I , a última sob rTSH e as restantes sob hipotireoidismo.

Em todas, a cintigrafia corporal revelou fixação nos campos pulmonares, compatível com metastização pulmonar. Nas duas primeiras, o valor de tiroglobulina era indoseável e na última o valor era de 1,6 ng/mL; anticorpos antitiroglobulina indoseáveis. Na TAC torácica realizada posteriormente não se definiram nódulos parenquimatosos considerados suspeitos, referindo-se presença de alterações bronquiectásicas pulmonares, com sobreposição às imagens da cintigrafia corporal.

Em todos os casos o valor de tiroglobulina e o título de anticorpos antitiroglobulina permanecem indoseáveis, sem evidência de recidiva ou persistência de doença.

Discussão: Nos casos acima apresentados, a cintigrafia corporal realizada após terapêutica com ^{131}I revelou fixação anómala no território pulmonar, quando clínica, analítica e imagiologicamente não havia evidência de recidiva. A presença de bronquiectasias em localizações sobreponíveis às da fixação cintigráfica suportam a hipótese de falso positivo neste exame, já descritos na literatura.

P49 TIROTOXICOSE E EXOFTALMIA EM CRIANÇA DE 5 ANOS

Martins A, Rosário F, Cabral J, Sobrinho L
Serviços de Endocrinologia e Oftalmologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, EPE, Lisboa

Introdução: A tirototoxicose nos jovens corresponde em 95% dos casos a Doença de Graves. A oftalmopatia, presente em 23% dos casos, geralmente assume características menos graves que nos adultos. Apresenta-se um caso de uma criança com 5 anos e queixas de oftalmopatia grave.

Caso clínico: Criança do sexo masculino, 5 anos, com antecedentes de agitação psicomotora e exoftalmia do olho direito desde os 3 anos. Aos 4 anos foi diagnosticada Doença de Graves, sendo instituído propiltiouracilo (75 mg/dia) e propranolol (30 mg/dia). Por manutenção do quadro, foi transferido para o nosso Hospital em Julho 2006, medicado com metimazol 20 mg/dia e propranolol 30 mg/dia. Apresentava agitação psicomotora, insónia, taquicardia, diplopia intermitente e dor ocular à direita; exoftalmia moderada/acentuada do olho direito e retração palpebral/proptose do olho esquerdo; idade óssea superior à idade cronológica (1,5 anos). Analiticamente T4 - 3,1 ng/dl (0,8-2,2), T3l 11,4 pg/ml (2,7-5,3), TSH < 0,02 mcg/ml, TRAb- 38,8 UI/l (<1,5). Foi decidido efectuar tireoidectomia total precedida de corticoterapia e soluto de Lugol. Em Agosto 2006, administraram-se 3 ciclos de metilprednisolona (15 mg/kg/dia), em dias alternados, com melhoria subjectiva das queixas oculares e normalização dos valores de T4 e T3. Duas semanas após o internamento inicial, foi realizada tireoidectomia total, sem intercorrências. Iniciou posteriormente levotiroxina, 75 mcg/dia.

Na observação de Setembro 2007, diminuição da agitação psicomotora, sem queixas oculares, mas manutenção de exoftalmia à direita e proptose à esquerda.

Discussão: Trata-se de um caso clínico de uma criança com hipertiroidismo não controlado, apesar de terapêutica com anti-tiroideus com dose superior à recomendada para a sua massa corporal. Neste caso a exoftalmia apresentava critérios de gravidade. A terapêutica com metilprednisolona no pré-operatório foi importante para obter melhor controlo de função tiroideia e da sintomatologia ocular. Após a cirurgia não se verificou diminuição da oftalmopatia, mas verificou-se desaparecimento da sintomatologia.

P50 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO UMA SÉRIE DE CASOS

Calzado Criado M, Faria D, Moraes MC
S. Medicina Interna. Centro Hospitalar Barlavento Algarvio, Portimão

O hipertiroidismo subclínico define-se pela presença de valores séricos diminuídos de hormona estimulante da tiróide (intervalo de referência: 0,45-4,5 mU/L) acompanhados por níveis de Tiroxina livre e de Tri-iodotironina dentro dos valores normais.

O conceito de patologia tiroideia subclínica começou a desenvolver-se a partir dos anos 80 com o aparecimento das novas tecnologias para o doseamento ultra-sensível da Tirotropina, representando actualmente um claro exemplo de como o impacto tecnológico pode influenciar o conceito de uma doença.

A prevalência na população adulta de Hipertiroidismo subclínico (0,1-6%) move-se entre valores provavelmente muito mais amplos devido à ausência de linhas de orientação aceites de forma unânime pela população médica quanto ao screening desta doença. Trata-se por tanto de um problema médico cada vez mais comum, no que o despiste, a abordagem diagnóstica e terapêutica e as consequências constituem um dos capítulos mais controversos da patologia tiroideia.

Apresentam-se uma série de casos clínicos sendo realizada uma breve actualização da doença esperando obter o diferente ponto de vista dos clínicos presentes na abordagem dos casos apresentados.

P51 TRATAMENTO DO HIPERTIROIDISMO COM IODO RADIOACTIVO

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 4 ANOS

Martinho M¹, Rodrigues F¹, Oliveira C², Oliveira S², Neto J², Naidenov P¹, Cunha N³, Curado F³, Valido F³, Campos B¹

Serviços de: ¹Endocrinologia; ²Medicina Nuclear; ³Patologia Clínica. IPO de Coimbra Francisco Gentil, EPE

Introdução: O uso do ¹³¹I no tratamento do hipertiroidismo constitui uma alternativa terapêutica eficaz, ainda que um número significativo de doentes venha a desenvolver hipotiroidismo definitivo.

Objectivos: Avaliar a resposta à terapêutica com dose calculada de ¹³¹I em doentes com hipertiroidismo.

Métodos: Foram avaliados retrospectivamente os dados de 125 doentes seguidos no SE entre 2003 e 2007. Destes, 46 foram excluídos por seguimento inferior a 1 ano, insuficiência de dados ou perda para o seguimento. Os 79 doentes estudados foram divididos de acordo com a entidade nosológica em: Bócio Multinodular Tóxico (BMNT; n=28; 35%); Adenoma Autónomo (AA; n=30; 38%) e Doença de Graves (DG; n=21; 27%). A média de idades foi de 64±13 anos; 90% dos doentes eram mulheres. O tempo médio de seguimento foi de 2,5±1,1 anos. Foram determinados os valores da T4L, T3L e TSH aos 6 meses, 1 ano e 3 anos. Foi definida como 'cura' a persistência em eutiroidismo ou hipotiroidismo.

Resultados: As percentagens de cura aos 6 meses, 1 ano e 3 anos foram, respectivamente: 53%, 65% e 83%. Os resultados aos 3 anos foram, no grupo de AA (n=12): 92% em eutiroidia e 8% em hipotiroidismo; no grupo de BMNT (n=14): 79% em eutiroidia e 22% em hipertiroidismo (14% em hipertiroidismo subclínico) e no grupo de DG (n=14): 14% em eutiroidia, 57% em hipotiroidismo e 29% em hipertiroidismo. Foram necessários 2 ou mais tratamentos com ¹³¹I em 9% do total de doentes (destes 73% com DG).

Conclusões: O tratamento com iodo radioactivo foi eficaz no tratamento do hipertiroidismo, permitindo que 83% dos doentes estejam 'curados' aos 3 anos (60% em eutiroidia). Uma percentagem significativa de doentes persiste contudo em hipertiroidismo o que poderá jus-

tificar um aperfeiçoamento do protocolo actualmente em vigor na nossa instituição.

P52 HORMONAS TIROIDEIAS DURANTE E APÓS A GRAVIDEZ

Costeira MJ^{1,2}, Oliveira P², Ares S³, Morreale Escobar G³

Serviço de Neonatologia-Pediatria. ¹NICU- Centro Hospitalar Alto Ave, EPE, Guimarães; ²Instituto de Ciências Vida e Saúde

A gravidez condiciona profundas alterações na economia tiroideia devido a diferentes eventos que vão acontecendo em sucessivas etapas, dos quais resulta um efeito estimulante da maquinaria glandular. Na primeira metade da gravidez a produção de tiroxina materna em quantidades adequadas é fulcral para o normal desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, entre outros órgãos. A hipotiroxinemia materna (independentemente da sua etiologia) é potencialmente lesiva para o neurodesenvolvimento do feto. O presente estudo caracteriza a função tiroideia de mulheres (n=140) durante e após a gravidez, bem como o aporte de iodo nas mesmas. Realizou-se em grávidas seguidas na Consulta Externa de Obstetrícia do CHAA-EPE, Guimarães.

Alguns dos resultados obtidos foram os seguintes: a TT4 média durante a gravidez foi igual ou inferior a 160 nmol/l, sendo de 132 nmol/l um ano após o parto; a FT4 média durante a gravidez foi igual ou inferior a 11,5 pg/ml, sendo de 14 pg/ml um ano após o parto; os valores máximos atingido pela TT3 e FT3 durante e após a gravidez foram de, respectivamente 2,6 nmol/l e 4,3 pg/ml; a TSH média foi sempre igual ou inferior a 2,7 mUI/L; a mediana da iodúria em todos os momentos foi inferior a 70 mcg/l – todos estes parâmetros não apresentam as variações habitualmente descritas na literatura, provavelmente devido à deficiência de iodo encontrada, que se situa em níveis de ligeira a moderada, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde.

A melhor caracterização da função tiroideia das mães, o estudo da dos filhos e o impacto das primeiras no desenvolvimento psicomotor da descendência encontra-se ainda em curso.

P53

COMPARAÇÃO DA FIXAÇÃO TIROIDEIA DE ¹²³I ÀS 5 E 24 H EM TIRÓIDE RESIDUAL APÓS CIRURGIA POR CARCINOMA DA TIRÓIDE

Oliveira C¹, Neto J¹, Oliveira S¹, Barros C², Ferreira P¹, Almeida A¹, Martinho M³, Naidenov P³, Campos B³, Rodrigues F³, Cruz C⁴, Ganho J⁴, Pereira H⁴

Serviço de Neonatologia-Pediatria. ¹NICU- Centro Hospitalar Alto Ave, EPE, Guimarães; ²Instituto de Ciências Vida e Saúde

Introdução e Objectivos: A cintigrafia corporal com ¹²³I ou ¹³¹I após cirurgia por carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular (CDTOF), realizada 24 h após administração do radiofármaco (RF), permite o cálculo da sua captação pelo tecido tiroideu residual, identificando doentes que necessitam de ser reoperados, e auxilia na selecção da actividade terapêutica de ¹³¹I. Pretende-se comparar as imagens cintigráficas cervicais e torácicas e a captação tiroideia de ¹²³I às 5 e 24 h, avaliando a possibilidade de utilizar um protocolo mais cómodo para o doente, com realização de estudo cintigráfico no mesmo dia da administração do RF.

Material e Métodos: Estudo prospectivo realizado entre 04/08/2005 e 17/10/2006 em 47 doentes submetidos a tiroidectomia total por CDTOF: 35 mulheres e 12 homens com idades dos 15 aos 87 anos, idade média de 48,4±18,5 anos. Após preparação adequada do doente obtiveram-se imagens cintigráficas e calculou-se a percentagem de fixação de ¹²³I às 5 e 24 h após administração oral de actividade média de 11 MBq (300 µCi) do RF. Utilizou-se câmara gama Siemens E-Cam Dual Head com colimadores de média energia para aquisição de imagens das actividades a administrar e da região cervical do doente a 30 cm do detector.

Resultados: Verificou-se uma completa concordância entre as imagens cintigráficas obtidas às 5 e 24 h. A captação tiroideia de ¹²³I às 5 h variou entre 0,21 e 14,5%, com valor médio de 3,6±4,8 e às 24 h oscilou entre 0,55 e 25,7%, com valor médio de 6,9±8,7. Obteve-se uma boa correlação entre a captação de ¹²³I pelo tecido tiroideu residual às 5 e 24 h (r=0,97; R2=0,94).

Conclusão: Verifica-se pois que a cintigrafia corporal com ¹²³I poderá ser realizada 5h após a administração oral do RF, sem detrimento dos resultados cintigráficos e da captação tiroideia do iodo.

P54

DOENÇA DE GRAVES E HIPERPLASIA DO TIMO

CASO CLÍNICO

Carvalho MR¹, Dias T¹, Baptista F¹, Campos P², Rocha J³, Carmo I¹

Serviços de ¹Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Imagiologia; ³Cirurgia 2. Hospital de Santa Maria, Lisboa

Introdução: A Doença de Graves caracteriza-se pelo desenvolvimento de auto-anticorpos dirigidos ao receptor da tirotropina na membrana da célula tiroideia que estimulam a produção de tiroxina e triiodotironina. A oftalmopatia e a dermopatia são manifestações desta endocrinopatia. Outra manifestação, embora em regra pouco reconhecida, é a hiperplasia tímica.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de uma mulher de 22 anos, com história de palpitações, irritabilidade e exoftalmia com 1 mês de evolução. Do exame objectivo de referir, para além da exoftalmia, a existência de bócio difuso com frémito. A avaliação bioquímica confirmou hipertiroidismo com TRAbs de 178 U/L. Em radiografia de tórax foi detectada massa mediastínica tendo sido realizada ressonância magnética que evidenciou aumento do timo (hiperplasia/timoma), sem características invasivas. Iniciou terapêutica com tiamizol com melhoria do quadro de hipertiroidismo e redução concomitante das dimensões da massa tímica.

Discussão: A associação de Doença de Graves com hiperplasia tímica parece ser relativamente comum, embora na maioria das vezes o aumento das dimensões do timo seja mínimo. O reconhecimento da hiperplasia tímica no contexto de Doença de Graves em fase activa é importante para a atitude clínica a adoptar. Se as dimensões do timo diminuírem com a melhoria do quadro de disfunção tiroideia e se as características imagiológicas sugerirem benignidade (como no presente caso), a atitude correcta será tratar o hipertiroidismo e vigiar imagiologicamente a evolução das dimensões da massa mediastínica, poupando o doente a uma cirurgia *major* desnecessária.

P55 CORRELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO TIROIDEIA DE 99mTc E ¹³¹I EM DOENTES COM HIPERTIROIDISMO

Oliveira C¹, Neto J¹, Oliveira S¹, Ferreira P¹, Almeida A¹, Martinho M², Naidenov P², Campos B², Rodrigues F²

Serviços de ¹Medicina Nuclear e ²Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra, EPE

A cintigrafia tiroideia com 99mTc é útil no estudo morfo-funcional da glândula em doentes com hipertiroidismo, permitindo estimar a sua área, parâmetro necessário à determinação da actividade terapêutica de ¹³¹I. Este cálculo utiliza também a captação cervical de ¹³¹I às 24 h. Pretende-se avaliar a correlação entre a captação tiroideia de 99mTc e de ¹³¹I na Doença de Graves (DG), no bócio multinodular tóxico (BMN) e no nódulo autónomo (NA), ponderando a possibilidade de, com a cintigrafia com 99mTc, estimar ambos os parâmetros e assim evitar a cintigrafia com iodo.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo de 25/5/2004 a 13/2/2007 em 94 doentes: 77 mulheres e 17 homens, com idades dos 30 aos 85 anos, idade média de 60,1±13,9 anos, divididos em 3 grupos: 27 com DG; 27 com BMN e 40 com NA.

Procedeu-se à aquisição de imagens cintigráficas e ao cálculo da fixação cervical de ¹³¹I cerca de 24 h após administração oral de 1,11 MBq (30 µCi) do radiofármaco. Em seguida injectou-se 185 MBq (5 mCi) de pertecnetato, com obtenção de imagens cintigráficas e da fixação cervical do radiofármaco aos 15 minutos.

Utilizou-se câmara gama *Siemens E-Cam DCR Dual Head* com colimadores de baixa energia e alta resolução para o 99mTc e de alta energia para o ¹³¹I.

Resultados: O modelo que melhor se ajustou à análise comparativa da captação cervical dos radiofármacos nos três grupos é definido por uma função linear. Os coeficientes de correlação obtidos foram: 0,45 na DG (R²=0,20), 0,61 no BMN (R²=0,38) e 0,74 no NA (R²=0,55).

Conclusão: Observou-se fraca correlação entre a fixação cervical de 99mTc e de ¹³¹I na DG, no BMN e no NA, sobretudo na DG, pelo que não se deverá prescindir da cintigrafia com ¹³¹I na avaliação pré-terapêutica dos doentes com hipertiroidismo.

P56 DIPLOPIA E PTOSE PALPEBRAL EM DOENTE COM CARCINOMA DA TIROIDEIA

Rosário F¹, Silva V², Martins A¹, Costa I², Borges A³, Sobrinho L¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Neurologia; ³Radiologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Centro Regional de Lisboa, EPE

Introdução: A metastização à distância de carcinoma da tiroideia não é rara. A sintomatologia, por vezes nula, varia consoante o território afectado. Apresentamos um caso de manifestações clínicas involgares.

Caso clínico: Uma doente de sexo feminino, 69 anos de idade, foi submetida a tiroidectomia total com laringectomia total em Julho de 2006 por carcinoma papilar da tiroideia com comportamento local invasivo. Após terapêutica com ¹³¹I em Outubro, verificou-se progressão com metastização pulmonar. Em Janeiro de 2007 apresentou queixas súbitas de diplopia com ptose palpebral à direita 48 horas depois. O exame neurológico revelou, além da ptose palpebral, supraducção do olho direito com diplopia horizontal, sem outras alterações neurológicas. Estes achados são consistentes com uma paralisia incompleta do III par craneano por envolvimento do ramo superior que inerva os músculos levantador da pálpebra e recto superior; a lesão deveria estar localizada anatomicamente no apex da órbita. A hipótese de envolvimento do tronco cerebral seria menos provável pela ausência de outra sintomatologia. Os exames de imagem (TAC e RNM da órbita) confirmaram a presença de lesão metastática única nesta localização.

Discussão: Apresentamos um caso de lesão metastática de carcinoma da tiroideia que originou uma apresentação clínica involgar, de ptose palpebral à direita e diplopia. O exame neurológico permitiu localizar a lesão no apex da órbita, compatível com compromisso do ramo superior do III par craneano – confirmado pelos exames imagiológicos.

P57 RESISTÊNCIA ÀS HORMONAS TIROIDEIAS

ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

Santos J¹, Paiva I¹, Baptista C¹, Beck-Peccoz P²,
Carvalho M¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HUC; ²Unita Operativa di Endocrinologia. Dipartimento di Scienze Mediche, Milano

Introdução: A Resistência às Hormonas Tiroideias é uma patologia rara, de transmissão autossómica dominante, resultante de mutações do gene do receptor beta das hormonas tiroideias, de que estão descritas várias dezenas. A clínica é variável para a mesma mutação e em cada doente ao longo da evolução. A hipótese de diagnóstico deve ser considerada perante uma elevação das hormonas tiroideias e TSH não suprimida.

O estudo laboratorial de uma doente observada por nódulo tiroideu e amenorreia secundária, revelou valores elevados de T3 e T4, com TSH 4,2 µUI/ml (0,3-5). Apresentava alterações auditivas e visuais. O estudo efectuado (provas da TRH e RM hipofisária) diagnosticou síndrome de resistência às hormonas tiroideias. Fez tratamentos com tri-iodotironina e com Triac, mantendo valores inadequados de TSH. A realização de controlos imagiológicos evidenciou o aparecimento de um adenoma hipofisário em 2004. O estudo genético efectuado no laboratório do Prof. Beck-Peccoz identificou uma nova mutação G344R no exão 9.

O estudo dos familiares directos – dois irmãos, duas irmãs e a mãe (pai já falecido) levou à identificação de alterações nos doseamentos tiroideus e da existência da mutação nos dois irmãos. A mãe e as duas irmãs (uma delas a sua irmã gémea bivitelina) têm doseamentos normais, tendo o estudo genético da mãe sido negativo para a mutação. A RM efectuada ao irmão com TSH mais elevada é também sugestiva de microadenoma hipofisário.

Conclusão: Trata-se de um caso familiar de RHT, tendo sido documentada uma mutação de novo. Até ao momento, foi diagnosticado um adenoma hipofisário em dois dos três elementos afectados.

P58 AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS CLÍNICOS DE ENDOCRINOLOGIA DE DOENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DA TIROIDEIA NO HOSPITAL DE SANTA MARIA

Aragüés JM, Guerra S, Carmo I

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria, Lisboa

Entre Janeiro de 2006 e Maio de 2007 foram submetidos a cirurgia da tiroideia 152 doentes segundo dados fornecidos pelos diferentes serviços de cirurgia deste hospital.

O objectivo principal deste trabalho foi avaliar os tipos de cirurgia realizados, diagnóstico inicial, diagnóstico histológico e complicações da cirurgia.

Todos os dados obtidos foram recolhidos dos processos clínicos dos doentes operados seguidos na Consulta de Endocrinologia.

Os doentes foram divididos em três grupos segundo o diagnóstico clínico inicial: Nódulos e Bócio, Doença de Graves e Carcinoma da Tiroideia.

É importante salientar que:

- Cerca de 40% dos doentes não estão inscritos na Consulta de Endocrinologia.
- Em cerca de 30% dos nossos processos a informação em relação à cirurgia é insuficiente ou inexistente.

Pensamos que é precisa uma melhor articulação entre os Serviços de Cirurgia e Endocrinologia assim como um maior cuidado na realização dos processos clínicos.

P59 AGRANULOCITOSE SECUNDÁRIA AOS ANTITIROIDEUS DE SÍNTESE DOIS CASOS CLÍNICOS

Agapito A¹, Fonseca F¹, Correia F², Malheiro F¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Infecciologia. Hospital Curry Cabral, Lisboa

Introdução: A terapêutica do hipertiroidismo com derivados das tionamidas é habitualmente bem tolerada. A agranulocitose, que ocorre em 0,2 a 0,3% dos casos constitui um efeito adverso potencialmente fatal. Descrevem-se 2 casos de Doença Graves em que ocorreu esta complicação.

Caso 1 – Sexo masculino, 40 anos, caucasiana, observada em Outubro/05 por tremor, termofobia e diplopia. Apresentava bócio difuso e exoftalmia bilateral. TSH <0,01 uU/ml, T4L 7 ng/dl, TPO > 1000 UI/ml e TRAb 7 U/L. Iniciou metibazol (MTB) 30 mg/dia, necessitando de doses progressivamente menores de antitiroideu que suspendeu em Abril/07. Quatro meses depois recidiva de hipertiroidismo (TSH < 0,01 e T4L 5,7) re-iniciando MTB 30 mg/dia. Decorrido 1 mês surgiu odinofagia e febre (39°C). Apresentava amigdalite com adenopatias submandibulares, leucócitos $0,8 \times 10^9/L$; neutrófilos $0,1 \times 10^9/L$ (7,5%). Interrompeu MTB e foi internada por neutropénia febril. Medicada com piperacilina e tazobactam, observou-se cura da amigdalite e recuperação dos leucócitos que normalizaram ao 11º dia. Após preparação com Lugol foi submetida a tiroidectomia.

Caso 2 – Sexo masculino, caucasiana, com Doença de Graves diagnosticada aos 46 anos (Março/93). Em Setembro/97 recidiva de hipertiroidismo (T4L 5,7 ng/dl; TSH < 0,01 uU/ml TRAb 13 U/L) pelo que retomou PTU 300 mg/dia. Decorridas 3 semanas achado de leucopénia – leucócitos $1,1 \times 10^9/L$; neutrófilos $0,16 \times 10^9/L$ (15%) tendo interrompido a medicação. Normalização espontânea da agranulocitose 5 dias depois. Recusou cirurgia, iniciando MTB sem efeitos secundários e efectuou tratamento com ^{131}I em Dez/97 e Julho/99.

Comentários: Nos 2 casos descritos a agranulocitose ocorreu nas primeiras semanas após re-início dos antitiroideus que já tinham sido prescritos no 1º ciclo terapêutico. O caso 2 cursou assintomático enquanto o caso 1 adquiriu características de neutropenia febril necessitando de antibioterapia de largo espectro. Em ambos a evolução foi favorável com normalização dos leucócitos ao 5º e 11º dia, respectivamente, sem recurso a factor de estimulação dos neutrófilos.

P60 BÓCIO MERGULHANTE E SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

Marcelino M, Nobre EL, Conceição J, Guerra S, Jácome de Castro J
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal

Introdução: A Síndrome da Veia Cava Superior (SVCS) é uma manifestação rara nos bócios intratorácicos. Esta síndrome manifesta-se habitualmente por edema e lividez da face, alargamento das veias jugulares e das veias dos membros superiores.

Caso Clínico: Doente, 79 anos, sexo feminino, com antecedentes de patologia tiroideia não especificada, submetida a tiroidectomia parcial aos 45 anos. Irregularmente acompanhada por vários endocrinologistas, a doente recorre ao nosso serviço, referenciada por uma consulta de cirurgia, para parecer à cerca de indicação operatória. Ao exame objectivo apresentava um bócio volumoso com aumento marcado da circulação venosa cervical e torácica superior com cerca de 5 anos de evolução e de agravamento progressivo. Ecografia e TAC tiroideias revelam marcado aumento de volume da glândula (lobos com mais de 9 cm), de estrutura multinodular, com extensão intratorácica quase até ao nível da carina, condicionando estreitamento do lúmen traqueal e efeito de massa significativo nas estruturas venosas. A doente apresenta ainda quadro de hipertiroidismo subclínico com cerca de 6 meses de evolução, tendo iniciado terapêutica com metimasol (5 mg/dia). Devido às dimensões e características mergulhantes do bócio com compressão das estruturas venosas está programada terapêutica cirúrgica.

Discussão: O alargamento de um bócio subesternal pode provocar compressão das várias estruturas mediastínicas. A SVCS é uma das possíveis, embora rara, complicações do bócio mergulhante. Estão também descritas SVCS em bócios associados à Doença de Graves e carcinomas da tiróide. A esmagadora maioria das SVCS são de etiologia maligna. Mesmo entre as causas benignas, é baixa a incidência do bócio intratorácico. Neste caso clínico apresenta-se o caso raro de um bócio mergulhante complicado da SVCS. A TAC é o exame de eleição que permite delinear as dimensões do bócio bem como avaliar a compressão dos vasos braquiocefálicos. A cirurgia (tiroidectomia total) está indicada, permitindo remissão completa do quadro.

P61 HEMORRAGIA EM QUISTO TIROIDEU COM APARECIMENTO SÚBITO DE NÓDULO CERVICAL DOLOROSO

UMA APRESENTAÇÃO RARA

Conceição J¹, Simões H¹, Sousa P², Moura M³, Chorão M³, Lalanda C¹, Raposo L¹, Duarte J¹, Saraiva A¹, Silva R², Lima M²

Serviços de ¹Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Cirurgia Geral II; ³Anatomia Patológica. Hospital de Egas Moniz

A doente de 27 anos recorreu ao Serviço de Urgência por tumefacção cervical dolorosa com 1 semana de evolução. Esta tumefacção encontrava-se na área anatómica do lobo direito da tiróide, era dolorosa à palpação e tinha cerca de 2-3cm com consistência dura/elástica. A ecografia realizada nessa altura revelou no lobo direito da tiróide um nódulo hipocogénico, heterogéneo com áreas de degenerescência quística/hemorragia medindo 29,7 x 26,6 mm. A TAC revelou quisto no Lobo direito da tiróide. Não foram detectadas adenopatias. A doente apresentava-se clínica e laboratorialmente eutiroideia (TSH: 1,24µUI/mL). Foi efectuada uma citologia aspirativa de agulha fina com resultado sugestivo de Carcinoma Papilar (células foliculares constituindo folhetos, folículos, microócinos e estruturas papilares; células discretamente anisocóricas, por vezes com fendas nucleares). A doente foi submetida a tiroidectomia total sem esvaziamento ganglionar. Foi efectuada palpação das cadeias cervicais intra-operatoriamente que não revelou adenopatias. A histologia da peça confirmou a existência de Carcinoma Papilar, variante folicular com 3 cm de maior diâmetro, sem evidência de permeacção ou invasão vascular bem como invasão extra capsular.

Após a cirurgia efectuou cintigrafia com ¹³¹I e doseamento de tiroglobulina sob estimulação com TSH recombinante humana segundo o protocolo aprovado pelo Grupo de Estudos a Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, revelando 4 focos de captação, sendo 3 cervicais e um mediastínico. Tiroglobulina de 5,6 ng/mL ([2,0-7,0]; Anticorpos Anti-Tiroglobulina negativos). Neste contexto a doente efectuou terapêutica com ¹³¹I. Manteve-se a TSH frenada com Levotiroxina (150-200µg/dia).

Não houve qualquer evidência de recidiva tumoral ao fim de 2 anos.

Esta forma de apresentação do carcinoma papilar, embora descrita, é rara.

P62 PSEUDOTIROIDITE ANAPLÁSTICA UMA FORMA RARA DE APRESENTAÇÃO DO CARCINOMA ANAPLÁSTICO DA TIROIDEIA

Conceição J¹, Simões H¹, Féria L², Monteiro L³, Sousa P², Lalanda C¹, Raposo L¹, Duarte J¹, Saraiva A¹, Silva R², Lima M², Moura M³

Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Cirurgia Geral II; ³Anatomia Patológica. Hospital de Egas Moniz

A doente de 57 anos foi enviada à consulta externa de Endocrinologia por quadro com um mês de evolução de aumento do volume cervical, nódulos cervicais e clínica sugestiva de hipertiroidismo/tireotoxicose. Na inspecção cervical notava-se um aumento do volume cervical com múltiplos nódulos dispostos ao longo do trapézio e descoloração carmim da face anterior. Palpava-se uma massa de consistência dura (não pétreia) ocupando toda a região cervical anterior, não se individualizando nódulos; indolor à palpação. Palpavam-se ainda inúmeras adenopatias bilateralmente, sobretudo na cadeia cervical posterior. A ecografia da tiróide revelou aumento difuso da tiróide com ecoestrutura difusamente heterogénea e com múltiplos nódulos mal definidos. Encontravam-se também múltiplas adenopatias nas cadeias jugulares e supra-claviculares. Apresentava TSH de 0,01 µUI/mL, T4 Livre de 3,83 ng/dL [0,8-1,9] e T3 Total de 4,0 ng/mL [0,6-1,8]. Anticorpos Anti-Tiroglobulina muito elevados e TRAb's negativos. Efectuou uma Cintigrafia tiroideia que demonstrou ausência de captação. Não havia história de sobrecarga iodada.

Fez CAAF da tiróide que revelou um padrão monótono com numerosas células anisocarióticas, ocasionalmente com nucléolos evidentes e mitoses atípicas. O estudo imunocitoquímico revelou raras células CEA e p53 positivas e negatividade para tiroglobulina em 100%. A CAAF das adenopatias revelou pleiocitose à custa de células grandes isoladas ou em agregados que por vezes esboçam pseudo-papilas, marcado pleomorfismo nuclear, nucléolos evidentes e elevado índice mitótico com múltiplas mitoses atípicas. Fundo com aspectos de necrose e com células inflamatórias. Confrontando com a clínica, estes achados são compatíveis com carcinoma anaplástico de grandes células. Foi efectuada uma tiroidectomia total com remoção de adenopatias no compartimento anterior. O estudo histológico da peça revelou focos de carcinoma

papilar envolvidos por carcinoma anaplástico que invade difusamente toda a tiroide.

Esta forma de apresentação de carcinoma anaplástico com tireotoxicose por destruição glândular é rara. Até à data encontramos 4 casos descritos, sendo que um desses autores utilizou a denominação de "Pseudotiroidite Anaplástica" para esta situação.

P63 HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DE DIAGNÓSTICO TARDIO UM CASO CLÍNICO DO PRESENTE

Carvalho A, Freitas C, Carvalho R, Borges F
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HGSA, EPE, Porto

Introdução: O rastreio neonatal de hipotiroidismo iniciou-se em Portugal no início dos anos 80. Os dados mais recentes referem uma incidência de hipotiroidismo congénito (HC) no nosso país de 1/3174 recém-nascidos. As causas disormonogénicas representam cerca de 15% dos casos de HC. As alterações na biossíntese das hormonas tiroideias são raras, e o gene mais frequentemente afectado é o da peroxidase tiroideia.

Caso clínico: Mulher nascida em 1979, residente no interior Norte de Portugal, com história de atraso do desenvolvimento estatural e psico-motor, foi internada para intervenção cirúrgica a abscessos dentários. A doente apresentava peso de 31 Kg (<P3) e altura de 114 cm (<P3), proporções harmoniosas e caracteres sexuais secundários plenamente desenvolvidos. Tinha edemas dispersos, macroglossia, pele seca e fâcies cretina. A tiróide apresentava bócio de superfície multinodular. Não verbalizava e dificilmente estabelecia interações com terceiros. A função tiroideia revelou hipotiroidismo com TSH 72,807 uUI/mL, T4L indoseável e T3L 1,0 pg/mL. Os anticorpos antitiroideus foram negativos e a concentração de tiroglobulina elevada (2090,0 ng/mL; N=1,6-60,0 ng/mL). O bócio multinodular confirmou-se com ecografia tendo 2 nódulos dominantes de 3cm de maior diâmetro. A citologia identificou hiperplasia colóide. Por suspeita de hipoacusia realizou potenciais auditivos evocados que confirmaram surdez severa no ouvido esquerdo e hipoacusia moderada

à direita. O estudo genético dirigido ao gene da peroxidase tiroideia revelou seis polimorfismos e uma mutação missense c.2512T>A no exão 14 (p.Cys838Ser) possivelmente em homozigotia, confirmando o diagnóstico de hipotiroidismo congénito dishormonogénico.

Conclusões: Trata-se de um exemplo, felizmente raro, de cretinismo diagnosticado em pleno século XXI. O rastreio neonatal do hipotiroidismo congénito revestiu-se de enorme importância. Ao permitir o diagnóstico e tratamento precoces, oferece uma vida normal a cerca de 40 novos recém-nascidos por ano.

P64 CONTRIBUIÇÃO DA MEDICINA NUCLEAR PARA O ESTUDO DE DOENTE COM HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO UM CASO CLÍNICO

Oliveira C¹, Neto J¹, Oliveira S¹, Carvalho T²,
Martinho M³, Rodrigues F³, Neves A⁴, Castelo
Branco N⁵

*Serviços de ¹Medicina Nuclear, ²Oncologia Médica, ³Endocrinologia,
⁴Cirurgia e ⁵Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia
de Coimbra, EPE (IPOCFG; EPE)*

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é a causa mais frequente de hipercalcémia, sendo na maioria dos casos descoberto acidentalmente e originado por adenoma único. O tratamento é cirúrgico, podendo utilizar-se a cintigrafia paratiroides para melhor localização da glândula afectada, particularmente quando se suspeita de tecido ectópico ou se pretende realizar cirurgia radioguiada.

A avaliação destes doentes pode ainda necessitar da quantificação da densidade mineral óssea por DEXA. A cintigrafia óssea apresenta, ocasionalmente, aspectos sugestivos de alterações do metabolismo ósseo que levantam a suspeita de HPTP.

Caso clínico: ANRN, sexo feminino, 64 anos, com antecedentes de gastrite, HTA, DPOC, depressão e artrite reumatóide, referenciada ao IPOCFG, EPE em 10/2006 por neoplasia mamária. Pré-operatoriamente, detectou-se elevação do cálcio ionizado (1,38 mmol/l) e da PTH (890,0 pg/ml).

Após mastectomia direita (pT1cN0Mx) em 10/2006, fez ecografia cervical que revelou nódulos suspeitos nas paratiróides direitas, e, em 07/2007, cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI, compatível com patologia paratiroideia nessa localização.

Foi submetida a lobectomia direita com exérese das paratiróides direitas em 07/2007, cujo estudo histológico revelou adenoma da paratiróide inferior direita, após o que se verificou normalização do quadro bioquímico.

Em 10/2007, cintigrafia óssea efectuada por toracalgia postero-inferior direita revelou diminuição da perfusão e da circulação sanguínea precoce na área hepática, suspeita de metastização, e moderada hiper captação de ^{99m}Tc -MDP na calote craniana e ossos da face, nas articulações condro-costais e na cortical dos ossos longos, compatível com doença óssea metabólica.

Em 11/2007 foi documentada osteoporose por DEXA.

Conclusão: A cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI permitiu a detecção e a localização de patologia paratiroideia e facilitou a exérese cirúrgica pela utilização per-operatória de sonda de detecção externa. A cintigrafia óssea, efectuada para estadiamento de carcinoma da mama, revelou alterações da distribuição do radiofármaco compatíveis com doença óssea metabólica, e a densitometria óssea então sugerida confirmou o diagnóstico de osteoporose.

P65 HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO ESTUDO RETROSPECTIVO

Martinho M¹, Rodrigues F¹, Oliveira S², Oliveira C², Neto J², Naidenov P², Cruz C³, Neves A³, Cunha N⁴, Curado F⁴, Valido F⁴, Pereira H³, Campos B¹

Serviços de: ¹Endocrinologia; ²Medicina Nuclear; ³Cirurgia de Cabeça e Pescoço; ⁴Patologia Clínica. IPO de Coimbra Francisco Gentil, EPE

Introdução: O hiperparatiroidismo primário (HPP) constitui, no contexto ambulatorio, a causa mais comum de hiper calcémia. A maioria dos diagnósticos é assintomático tendo por base alterações em avaliações bioquímicas de

rotina – hiper calcémia com níveis de PTH aumentados/inadequadamente normais.

Objectivos: Caracterizar a distribuição por idades e sexo; modo de apresentação; investigação diagnóstica; seguimento e terapêutica instituída numa população de doentes seguidos no SE entre 1989 e 2007.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos dados de 43 doentes com HPP, destes 3 foram excluídos por integrarem a síndrome de NEM, restando 40 doentes com HPP esporádico. A avaliação diagnóstica incluiu: cálcio total e ionizado, fósforo, PTH, calciúria das 24h, ecografia renal, densitometria óssea e exames de localização pré-operatórios. Foram também avaliados os resultados pós-operatórios.

Resultados: Eram mulheres 85% dos doentes. A média de idades foi de 57 ± 16 anos (limites: 17-82). 97,5% apresentavam um cálcio ionizado aumentado ($1,4\pm 0,1$ mmol/L) enquanto que apenas 67% apresentavam um cálcio total corrigido aumentado; a PTH era de 177 ± 145 pg/ml (limites.: 25-890). 10 doentes em 29 apresentavam osteoporose; 30% tinham litíase renal e 3 em 13 doentes apresentavam uma calciúria superior a 300 mg em 24 h. Não foram operados 5 doentes (3 por doença neoplásica avançada/ausência de indicação cirúrgica; 2 por recusa). Os exames localizadores identificaram a glândula afectada em 33 de 35 doentes operados; a sensibilidade da ecografia foi de 79% e da cintigrafia de 93%. O resultado anatomopatológico foi de: adenoma em 32 doentes e hiperplasia em 2. Dos doentes operados é desconhecido o estado metabólico em 1 (perda para o seguimento); estão curados 33 e mantêm hiperparatiroidismo 1 (provável hiperplasia).

Conclusões: Há uma grande predominância do sexo feminino. A cintigrafia constituiu um método localizador mais sensível comparativamente à ecografia. O diagnóstico foi feito num estágio sintomático num número significativo de doentes.

P66
VASCULITE ANTICORPO ANTI-CITOPLASMA DOS NEUTRÓFILOS POSITIVA INDUZIDA POR PROPILTIOURACILO
 CASO CLÍNICO

Alves M¹, Neves C¹, Magalhães A¹, Varela A¹, Guerra F¹, Pereira-Monteiro L¹, Morais P², Calistru A², Braudier T², Mota A², Capela JA³, Couto PS³, Aguiar N³, Vinhas LS³, Santos JL³, Pimenta A³

Serviços de: ¹Endocrinologia; ²Dermatologia; ³Cirurgia. Hospital de S. João, EPE, Porto

Introdução: O tratamento com anti-tiroi-deus usado na Doença de Graves pode asso-ciar-se a vários efeitos colaterais. As vasculites são efeitos colaterais raros. Os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são impor-tantes marcadores serológicos de vasculites de pequenos vasos.

Caso clínico: Os autores apresentam a his-tória de uma mulher de 41 anos seguida na con-sulta externa de Endocrinologia do Hospital de S. João desde Fevereiro de 2004 por hipertiroidismo associado a Doença de Graves e oftalmopatia de Graves. Três anos e meio depois do início do tratamento, desenvolve máculas eritematosas pruriginosas nos membros inferiores com reso-lução espontânea em 3 dias. Semanas depois surge equimose e bolha com conteúdo hemático na face lateral da perna direita. A biopsia da lesão revelou “quadro de trombose vascular com necrólise epidérmica”. Suspendeu o propi-ciltiouracilo (PTU) e iniciou corticoterapia oral. Após suspensão do corticóide recorre ao serviço de urgência por lesão em placa, necrótica, com bolhas e halo inflamatório no braço direito, pla-ca purpúrica na perna direita e eritema malar bilateral. Foi avaliada por ORL por odinofagia, tendo-se verificado rubor da orofaringe. A biop-sia da lesão do membro superior direito mostrou “quadro de vasculite com leucocitoclasia e trombose”. O estudo analítico revelou positivida-de para ANCA, imunocomplexos circulantes, anti-cardiolipina, anti-tiroi-deus e negatividade para anti-nucleares (ANA), anticorpos ant-Ds DNA, anti-desmossomas, complemento, fac-tor reumatóide, anti-ENA e anti-Substância P ribossômica. Suspendeu-se o tratamento com PTU. Esteve medicada com prednisolona e

anti-inflamatórios não esteróides. A doente foi submetida a tiroidectomia total. Observou-se a resolução progressiva das lesões cutâneas e a normalização dos níveis de ANCA.

Conclusão: O PTU pode induzir vasculites ANCA positivas. A probabilidade de auto-imu-nidade aumenta com a duração do tratamento. Geralmente, a suspensão terapêutica conduz à resolução da sintomatologia e queda dos níveis de ANCA.

P67
A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM JOVENS COM ANOREXIA NERVOSA
 CASUÍSTICA DE UMA CONSULTA

Mascarenhas MR^{1,4}, Vieira J³, Nobre E^{2,3}, Jorge Z^{2,3}, Baião A², Colaço D², Rodrigues I², Carva-lho MR³, Camolas J³, Duarte D⁴, Conceição C⁴, Carmo I^{2,3}

¹Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Lisboa; ²Consulta de Doenças do Comportamento Alimentar; ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria; ⁴Unidade de Osteoporose (Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda.), Lisboa.

A anorexia nervosa (AN) é uma condição com malnutrição grave, que pode comprometer o desenvolvimento do esqueleto em adolescen-tes, ao diminuir o pico máximo de massa óssea e a composição corporal, com perda quer de massa gorda, quer de massa magra totais.

Objectivo: Avaliar os efeitos da AN na densidade mineral óssea (DMO) num grupo de mulheres jovens.

Material e Métodos: Numa população de 116 jovens do sexo feminino, das quais 58 com AN (grupo AN) e 58 jovens saudáveis seleccionadas aleatoriamente para emparelhamento pela idade e pela estatura (grupo controlo), determinou-se ainda o peso e calculou-se o IMC. A composição corporal foi determinada pela técnica de absorciometria bifotónica (DXA) com o densitómetro QDR Discovery W (Hologic, Inc.).

Análise Estatística: Os dados foram submetidos a testes de análise descritiva e One-Way ANOVA.

Resultados: Todas as médias das variáveis da composição corporal (peso, IMC, massas gorda e magra totais corporais e a % de massa

gorda) encontravam-se diminuídas no grupo AN, em comparação ao grupo controlo ($P < 0,0000$).

A avaliação da DMO (L1-L4, Colo do fémur, WARD e Corpo inteiro) foi significativamente inferior no grupo das jovens com AN comparativamente ao grupo controlo ($P < 0,0000$).

Quadro 1. Diferenças entre as médias das variáveis nos 2 grupos.

DMO	AN (Média)	GC (Média)	P
L1_L4	0,860	0,997	0,0000
Colo do fémur	0,712	0,870	0,0000
WARD	0,655	0,829	0,0000
Corpo inteiro	1,051	1,106	0,0009

Conclusões: Os resultados encontrados evidenciam as diferenças significativas da DMO e da composição corporal nas jovens com anorexia nervosa. Estes dados revelam uma tendência marcada para uma estrutura corporal muito comprometida, que ao associar-se ao hipotrofenismo e pode levar ao desenvolvimento da osteoporose e de todas as suas complicações.

P68 LEPTINA E OSTEOPOROSE MASCULINA

Mascarenhas MR^{1,2}, **Carvalho MR³**, Ferreira J¹, Camolas J^{2,3}, Vieira J³, Rodrigues I³, Duarte D², Conceição C², Pinto DS², Bicho M¹, Carmo I³
¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética, Faculdade Medicina de Lisboa); ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda; ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

Os resultados dos estudos que associam a leptina à osteoporose são inconsistentes ou mesmo contraditórios. Alguns deles mostram que a resistência à leptina aumenta com a idade e com o défice de esteróides sexuais. A terapêutica com a leptina pode aumentar os marcadores de formação e crescimento ósseos. Contudo, os dados em homens são escassos.

Objectivo: Avaliar a associação entre a leptina e a massa óssea em homens.

Material e Métodos: Num grupo de 47 homens adultos, dos quais 26 tinham osteoporose e 21 uma densidade mineral óssea (DMO) normal, determinou-se a DMO da coluna lombar, das extremidades proximal do fémur e distal do rádio e a composição corporal por varrimento do corpo inteiro por DXA com o densitómetro QDR Discovery W (Hologic, Inc.); efectuaram-

se colheitas em jejum para doseamento da leptina. No estudo estatístico, usaram-se os testes de análise descritiva, comparativa e de regressão.

Resultados: Detectaram-se diferenças significativas entre as médias da leptina que estavam mais reduzidas nos homens osteoporóticos ($P < 0,05$).

Quadro 1. Média, desvio-padrão (DP) e valores extremos dos níveis da leptina plasmática em homens com osteoporose e massa óssea normal.

Grupos	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
DMO normal	21	23,1	20,0	4,8	70,9
Osteoporose	26	17,8	12,0	3,9	62,9

Detectou-se uma relação entre os níveis da leptina plasmática e a DMO na coluna lombar, no colo do fémur e no antebraço distal, após correcção para massa gorda e a idade ($P < 0,05$).

Conclusões: Os indivíduos osteoporóticos do sexo masculino têm níveis de leptina mais reduzidos em relação à população normal. Os outros dados deste estudo apontam para uma influência marcada da leptina na massa óssea desta população masculina.

P69 IGF-1 E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM HOMENS ADULTOS

Mascarenhas MR^{1,2}, **Rodrigues I³**, Carvalho MR³, Ferreira J¹, Camolas J^{2,3}, Vieira J³, Duarte D², Conceição C², Pinto DS², Carmo I³
¹Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética, Faculdade Medicina de Lisboa); ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda; ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

A IGF-1 tem uma importante função na modulação de diversas interações endócrinas e metabólicas no organismo, nomeadamente, no crescimento e desenvolvimento. Contudo, ainda não está bem esclarecido o papel da IGF-1 no envelhecimento humano, sobretudo o que se relaciona com a massa óssea.

Objectivo: Avaliar as associações entre a IGF-1 e a densidade mineral óssea (DMO) em indivíduos do sexo masculino.

Material e Métodos: Num grupo de 426 homens adultos determinou-se a DMO da coluna lombar, das extremidades proximal do fémur e distal do rádio por DXA com o densitómetro QDR Discovery W (Hologic, Inc.).

Efectuaram-se colheitas em jejum para

doseamento da IGF-1. O IMC (kg/m²) também foi calculado.

Esta população foi dividida em 4 grupos, segundo quartis da IGF-1.

No estudo estatístico, usaram-se os testes de análise descritiva, comparativa e de regressão.

Resultados: Não se detectaram diferenças significativas entre as médias da DMO em L1-L4 e no colo do fémur entre os 4 grupos da IGF-1, mas a média da DMO no rádio distal era menor no grupo com a IGF-1 mais reduzida ($P < 0,05$).

Quadro 1. Médias, DP, valores mínimos e máximos da DMO (g/cm²) no rádio distal segundo o quartil da IGF-1

Quartil IGF-1	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
1	102	0,740*	0,093	0,310	0,932
2	94	0,781*	0,063	0,573	0,953
3	98	0,780*	0,062	0,582	0,922
4	79	0,780*	0,075	0,581	0,922

* $P = 0,0004$

Contudo, a média da estatura era menor no grupo com IGF-1 mais reduzida que também apresentou a média mais elevada da idade ($P < 0,05$).

Conclusões: O conjunto destes dados parecem evidenciar uma menor produção da IGF-1 associada ao envelhecimento masculino. Por outro lado, os níveis mais baixos da IGF-1 parecem associar-se à DMO mais reduzida o que mostra a influência da IGF-1 na massa óssea dos indivíduos idosos.

P70 SÍNDROME DE KLIPPEL- TRENAUNAY-WEBER CASO CLÍNICO

Alves M¹, Neves C¹, Oliveira JP², Carvalho D¹, Medina JL¹

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Serviço de Nefrologia do Hospital de São João, EPE

Introdução: A síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber é um distúrbio neurocutâneo congénito que se caracteriza pela coexistência de anomalias dos vasos sanguíneos, hemangiomas capilares cutâneos, hipertrofia esquelética e dos tecidos moles. No que respeita a anomalias vasculares, há poucos casos descritos de aneurismas intracranianos. Os autores apresentam um caso de hipotireoidismo central associado à presença de aneurisma intracraniano numa doente com

esta patologia de base que foi referenciada à consulta para excluir acromegalia.

Caso clínico: Os autores apresentam uma doente que foi enviada à consulta de Endocrinologia do Hospital de S. João em 2004 para estudo endocrinológico. Estava medicada com 0,125mg de levotiroxina. Antecedentes relevantes: síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, HTA, insuficiência renal crónica e cirurgia mamária em 2000 por neoplasia. Ao exame objetivo, tinha aumento acentuado de volume das extremidades, sem fácies acromegálico típico. O estudo analítico de controlo era compatível com hipotireoidismo secundário. As provas de doseamento horário da somatotropina e PTGO não confirmaram hipersecreção de somatotropina. A TAC hipofisária revelou “hipófise volumosa com expansão supra-selar”. A Prova de TRH confirmou hipotireoidismo central. A RMN cerebral mostrava “imagem compatível com aneurisma da artéria comunicante anterior”. Foi diagnosticado hipotireoidismo secundário associado ao aneurisma da artéria comunicante anterior.

Conclusão: O estudo endócrino permitiu excluir acromegalia. É de salientar a ausência de fácies acromegálica nestes doentes com hipertrofia das partes moles, característica da síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. O atingimento hipertrofico dos membros pode induzir à necessidade de diagnóstico diferencial com acromegalia.

P71 UM CASO RARO DE HIPERANDROGENISMO TUMOR OVÁRICO BILATERAL DE CÉLULAS DE LEYDIG

Marcelino M¹, Nobre EL¹, Conceição J¹, Carvalho A², Horta AP³, Jácome de Castro J¹

Serviços de: ¹Endocrinologia; ²Ginecologia; ³Anatomia Patológica. Hospital Militar Principal, Lisboa

Introdução: Os tumores ováricos secretores de androgénios constituem cerca de 1% das neoplasias do ovário. O tumor de células de Leydig é um dos tipos mais frequentes deste tipo de lesão, sendo habitualmente benigno, de pequenas dimensões e unilateral.

Caso Clínico: Doente, sexo feminino, 67 anos de idade, referenciada ao Serviço de En-

doocrinologia por hirsutismo (*score 22 Ferriman-Gallwey*) e alopecia do tipo masculino com 3 anos de evolução e agravamento progressivo. Apresentava níveis elevados de testosterona – 662 ng/dl (N<62 ng/dl). A ecografia transvaginal e a TAC abdomino-pélvica não evidenciaram lesões ováricas ou das supra-renais. Foi submetida a ooforectomia bilateral, tendo o resultado histológico demonstrado a presença de tumores de células de Leydig, bilaterais, medindo cada um deles cerca de 1 cm. Quatro meses após a cirurgia a doente apresenta franca melhoria do quadro clínico (*score 3 Ferriman-Gallwey*) e valores de testosterona normais (35.9ng/dl).

Discussão: Os tumores secretores de androgénios são raros, na maioria dos casos provenientes do ovário e devem ser excluídos em casos de virilização rapidamente progressiva com elevados níveis de testosterona. Devido às suas dimensões, estes tumores são frequentemente indetectáveis nos exames de imagem e têm indicação para cirurgia exploradora que, na maioria dos casos, constitui o tratamento de eleição.

Neste caso clínico apresenta-se o caso raro de um tumor bilateral de células de Leydig, estando descritos apenas 5 destes casos na literatura. A apresentação clínica e os níveis aumentados de testosterona sugeriram a presença de um tumor produtor de androgénios, apesar dos exames de imagem não permitirem a sua localização. Por se tratar de uma mulher em menopausa, optou-se por uma ooforectomia bilateral. O exame histológico deu o diagnóstico e permitiu a cura da doente.

P72 CAPTAÇÃO DE ¹³¹I EM QUISTO DE ENDOMETRIOSE OVÁRICA UM FALSO POSITIVO RARO

Martinho M¹, Rodrigues F¹, Oliveira S², Oliveira C², Neto J², Naidenov P¹, Figueiredo P³, Castro L⁵, Vaz O⁴, Campos B¹

Serviços de: ¹Endocrinologia; ²Medicina Nuclear; ³Anatomia Patologia; ⁴Imagiologia. IPO de Coimbra Francisco Gentil – EPE; ⁵DAP, Centro de Diagnóstico de Anatomia Patológica

O carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular constitui o cancro endócrino mais comum. No seguimento dos doentes com

esta patologia é possível a ocorrência de falsos positivos na cintigrafia com ¹³¹I – fixação na ausência de tecido tiroideu residual/doença metastática.

Os autores apresentam o caso de uma doente de 45 anos submetida a tireoidectomia total por carcinoma papilar da tiróide (pT3N1Mx) e, posteriormente, a uma dose ablativa de 4329 MBq de ¹³¹I. Um ano mais tarde, a cintigrafia corporal pós-dose, com ¹³¹I, revelou uma área de hiperactividade focal projectando-se na área pélvica. A tireoglobulina (Tg) sob estimulação da TSH era de 25 ng/ml. Foi realizada uma cintigrafia óssea com ^{99m}Tc-MDP que mostrou tratar-se de uma fixação anterior ao sacro não envolvendo estruturas ósseas; a TAC pélvica revelou uma formação quística com 5,6 cm na dependência do anexo esquerdo. Foi realizada histerectomia e anexectomia bilateral. O estudo histológico mostrou um quisto de endometriose do ovário sem células tiroideias normais ou neoplásicas.

A existência de uma fixação anormal na cintigrafia corporal com ¹³¹I condiciona habitualmente a avaliação de doença metastática, pelo que devem ser conhecidos os possíveis falsos positivos, de forma a prevenir exames e atitudes terapêuticas desnecessárias. Foram descritos vários falsos positivos mimetizando metástases, contudo, a nível abdominal e pélvico, constituem entidades raras. Até à data, apenas foi descrito um caso de fixação iodada por um quisto de endometriose.

O transporte activo de iodo requer que o simportador sódio-iodo (SSI) tenha uma localização membranar todavia, os estudos imunohistoquímicos têm revelado que a expressão deste transportador no endométrio é intracitoplasmática. O presente caso reforça a importância que terá o esclarecimento dos mecanismos que regulam a expressão do SSI e das terapêuticas que possam controlar a sua expressão, permitindo que venha a ser possível a destruição com iodo de células malignas expressando este transportador.

P73 SÍNDROME DE TURNER DIAGNÓSTICO NA IDADE ADULTA

2 CASOS CLÍNICOS

Sapinho I

Serviço de Endocrinologia. Hospital Fernando Fonseca, Lisboa

Introdução: O Síndrome de Turner é uma doença cromossómica que resulta da monossomia completa ou parcial de um cromossoma X, em todas ou em algumas células. Afecta aproximadamente 1 em cada 2500 recém-nascidos do sexo feminino. Está associada frequentemente à baixa estatura e disgenésia gonadal, embora possam estar presentes alterações de várias órgãos e sistemas.

Objectivos: Apresentam-se os casos de duas doentes com amenorreia primária.

Caso clínico 1: Doente de 30 anos, com amenoreia primária e com várias alterações fenotípicas. História de múltiplas cirurgias por otite média crónica de repetição. Exame físico: Altura 1,54 m, peso 59 kg, fâcias dismórfico (orelhas proeminentes e com baixa implantação, nistagmo horizontal, microprognatismo), *pectus excavatus*, S1P3 e *genus valgus*. Verificou-se o hipogonadismo hipergonadotrófico, útero atrofico e os ovários não foram visualizados. Cariótipo 45,X. O ecocardiograma revelou válvula aórtica bicúspide. Iniciou terapêutica com estradiol (2 mg) em dias alternados.

Caso clínico 2: Doente com 22 anos, Altura 1,65 m, com impuberismo e amenorreia primária, sem alterações fenotípicas. Demonstrou-se hipogonadismo hipergonadotrófico e os ovários não foram visualizados na ecografia. Cariótipo: mosaico 45,X/47,XXX.

Conclusão: Pretende-se com este trabalho realçar a importância da investigação de uma amenorreia primária e divulgar o Síndrome de Turner, contribuindo para diminuir o atraso no diagnóstico e, assim, a morbilidade e mortalidade associadas.

P74 O ENDOCRINOLOGISTA PERANTE O TRANSSEXUAL

Oliveira AI^{1,2}, Vinha E¹, Medina JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: A Perturbação da Identidade de Género é uma doença classificada no Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV). O seu diagnóstico e tratamento implicam uma equipa multidisciplinar. Apresenta-se o caso de um indivíduo do sexo masculino que pretende mudar de sexo.

Caso clínico: Doente de 28 anos, sexo masculino enviado à consulta de Endocrinologia com o diagnóstico provável de Perturbação da Identidade de Género. Desde a infância que considera ter características psíquicas femininas. Apresentou desenvolvimento sexual masculino normal e cerca de 5 anos antes da primeira consulta tomou a decisão de mudar de sexo e de iniciar terapêutica com Acetato de Ciproterona (Androcur 50[®]) e Ciproterona + etinilestradiol (Diane 35[®]). Apresenta-se como mulher, com fâcias aparente feminino, implantes mamários e distribuição pilosa condicionada por tratamentos de estética. Os testículos encontravam-se palpáveis nas bolsas, sem nodularidades com diâmetro de aproximadamente 3 cm. Analiticamente: T4 livre 1,05 ng/dL (0,89-1,80), TSH 1,321 uIU/mL (0,35-5,5), Cortisol 67,7 µg/dL (4,3-22,4), ACTH 41,2 pg/mL (9,0-52,0), 17-Hidroxi-Progesterona 0,78 ng/mL (0,5-2,5), Testosterona livre 1,05 pg/mL (8,8-27), Testosterona total 0,9/0,88/0,87 ng/mL FSH 0,21/0,19/0,19 mUI/mL, (1,48-14,26), LH 0,07/<0,07/<0,07 mUI/mL (0,95-5,6), PRL 73,2/66,4/62,3 ng/mL, Estradiol 15,0/12,0/17,0 pg/mL. Cariótipo de linfócitos com bandas de alta resolução: 46, XY. Ecografia testicular: testículos de 21x9x32 mm à direita, 20x9x28 mm à esquerda, estrutura homogénea, sem lesões nodulares. Seguido em consultas de Cirurgia Plástica e Psiquiatria que ainda se encontra a avaliar o caso.

Conclusão: Os procedimentos recomendados na presença de uma possível Perturbação da Identidade do Género são complexos e implicam partilha de responsabilidade dos diversos intervenientes. O Endocrinologista deve conhecer o seu papel na equipa multidisciplinar como elemento importante não só na avaliação diagnóstica mas também na instituição de terapêutica.

P75
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO
A PONTA DO ICEBERG?

Calzado Criado M, Faria D, Moraes MC
Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Barlavento Algarvio.
Portimão

A patologia tiroideia subclínica define-se pela presença de valores séricos alterados de hormona estimulante da tiróide (intervalo de referência: 0,45-4,5 mU/L) acompanhados por níveis de Tiroxina livre e de Tri-iodotironina dentro dos valores normais.

O conceito de patologia tiroideia subclínica começou a desenvolver-se a partir dos anos 80 com o aparecimento das novas tecnologias para o doseamento ultra-sensível da Tirotropina, representando actualmente um claro exemplo de como o impacto tecnológico pode influenciar o conceito de uma doença.

A prevalência na população adulta de Hipotiroidismo subclínico (5-17%) move-se entre valores provavelmente muito mais amplos devido à ausência de linhas de orientação aceites de forma unânime pela população médica quanto ao *screening* desta doença. Trata-se por tanto de um problema médico cada vez mais comum, no que o despiste, a abordagem diagnóstica e terapêutica e as consequências constituem um dos capítulos mais controversos da patologia tiroideia.

Apresentam-se três casos clínicos sendo realizada uma breve actualização da doença.

ÍNDICE DE AUTORES

A

Afonso, M. 121, P41; 123, P43
 Agapito, A. 118, P35; 130, P59
 Aguiar, N. 135, P66
 Álamo, M. 96, CO33
 Alberio, R. 96, CO32
 Alegria, C. 122, P42
 Alho, I. 87, CO17
 Almeida, A. 129, P55
 Almeida Nunes, P. 80, CO5
 Almeida, O. 128, P53
 Almeida, R. 86, CO15; 94, CO29; 121, P41; 122, P42; 123, P43
 Alpet, N. 87, CO17
 Álvaro, AR. 88, CO19
 Alves, M. 82, CO8; 84, CO12; 108, P18; 109, P19; 109, P20; 135, P66; 137, P70
 Amaral, C. 89, CO20; 92, CO25; 95, CO30; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Amaro, M. 116, P31
 Aragón, C. 96, CO33
 Aragüés, JM. 130, P58
 Araújo, B. 95, CO31
 Araújo, IM. 88, CO19
 Ares, S. 127, P52
 Arteiro, C. 108, P18
 Aubert, J-F. 101, P5
 Azevedo, I. 81, CO6

B

Bacelar, C. 95, CO30
 Baião, A. 102, P7; 135, P67
 Bandeira, A. 95, CO30
 Banito, A. 91, CO23
 Baptista, C. 117, P33; 117, P34; 130, P57
 Baptista, F. 128, P54
 Barreiros, E. 97, CO34
 Barreiros, L. 97, CO34; 98, CO36
 Barros, C. 128, P53
 Bartosch, C. 113, P27
 Beck-Peccoz, P. 130, P57
 Bernardes, I. 123, P44
 Bicho, M. 78, CO2; 87, CO17; 91, CO24; 102, P7; 136, P68;
 Borges, A. 129, P56
 Borges, F. 81, CO7; 111, P22; 111, P23; 112, P25; 133, P63

Borges, T. 95, CO30; 120, P39
 Braga, DC. 113, P27; 121, P40
 Braudier, T. 135, P66
 Bravo, F. 79, CO3; 104, P11
 Brito, M. 84, CO11
 Brito, MJ. 80, CO5
 Bugalho, MJ. 84, CO11; 85, CO13

C

Cabral, J. 126, P49
 Calisto, C. 91, CO24
 Calistru, A. 135, P66
 Calzado Criado, M. 126, P50; 140, P75
 Camolas, J. 78, CO2; 80, CO5; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Campelos, I. 84, CO12
 Campos, B. 82, CO9; 127, P51; 128, P53; 129, P55; 134, P65; 138, P72
 Campos, F. 97, CO34
 Campos, I. 111, P22; 111, P23
 Campos, P. 128, P54
 Capela, JA. 135, P66
 Cardoso, MH. 79, CO3; 95, CO30; 103, P9; 104, P10; 104, P11; 112, P24; 120, P39
 Carmo, I. 78, CO2; 80, CO5; 97, CO34; 102, P7; 103, P8; 128, P54; 130, P58; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Carqueja, E. 108, P18; 109, P20
 Carrilho, F. 81, CO7
 Carvalhais, V. 90, CO22
 Carvalho, M. 106, P14; 117, P33; 117, P34; 130, P57
 Carvalho, A. 111, P22; 111, P23; 112, P24; 112, P25; 133, P63; 137, P71
 Carvalho, D. 78, CO1; 81, CO6; 82, CO8; 84, CO12; 85, CO14; 102, P6; 108, P18; 109, P19; 109, P20; 110, P21; 120, P38; 123, P44; 137, P70
 Carvalho, E. 84, CO12; 108, P18
 Carvalho, I. 111, P22; 111, P23
 Carvalho, MR. 78, CO2; 80, CO5; 102, P7; 103, P8; 128, P54; 135, P67; 136, P68; 136, P69

- Carvalho, T. 133, P64
 Carvalho, R. 95, CO30; 112, P24; 112, P25; 133, P63
 Casamitjana, R. 96, CO32
 Castelo Branco, N. 133, P64
 Castro, L. 123, P44; 138, P72
 Cavaco, BM. 85, CO13; 89, CO21; 91, CO23
 Cavadas, C. 88, CO19; 101, P5
 Cavadinha, M. 109, P19
 Céfal, D. 101, P5
 Chorão, M. 132, P61
 Cipriano, A. 92, CO25
 Coelho, C. 84, CO11; 91, CO24; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P32; 124, P45
 Coelho, T. 112, P24
 Colaço, D. 102, P7; 135, P67
 Conceição, C. 78, CO2; 91, CO24; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Conceição, J. 92, CO26; 113, P26; 114, P29; 119, P37; 131, P60; 132, P61; 132, P62; 137, P71
 Cordeiro, MC. 84, CO11; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P32; 124, P45
 Correia, F. 78, CO1; 81, CO6; 85, CO14; 102, P6; 130, P59
 Corte-Real, C. 116, P32
 Cortes, C. 108, P18; 110, P21
 Cortêz-Pinto, H. 80, CO5
 Cortez, BG. 101, P5
 Cortez, L. 98, CO36
 Costa Cabral, A. 120, P38
 Costa, E. 110, P21
 Costa, I. 129, P56
 Costeira, MJ. 127, P52
 Coutinho, JM. 118, P36
 Couto, PS. 135, P66
 Cravo, I. 97, CO34
 Criado, B. 90, CO22
 Cunha, C. 79, CO3; 104, P11
 Cunha, N. 82, CO9; 127, P51; 134, P65
 Curado, F. 82, CO9; 127, P51; 134, P65
 Crisóstomo, J. 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Cruz, C. 82, CO9; 128, P53; 134, P65
- D**
- Delgado, JL. 84, CO12
 Dias, C. 109, P19
 Dias, L. 86, CO15; 94, CO29
 Dias, P. 95, CO31
 Dias, T. 128, P54
 Domingues, R. 85, CO13
 Dores, J. 86, CO15; 94, CO29; 95, CO30; 108, P17; 115, P30
 Duarte, D. 78, CO2; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Duarte, EP. 88, CO19
 Duarte, J. 113, P26; 114, P29; 132, P61; 132, P62
 Duarte, L. 80, CO4; 87, CO16; 118, P36
 Duarte, S. 98, CO36
- E**
- Elias, L. 92, CO26; 113, P26
 Espiga Macedo, M. 120, P38
 Esteves, S. 86, CO15; 94, CO29
 Expósito, MI. 113, P27
- F**
- Fagundes, MJ. 80, CO5
 Faria, D. 126, P50; 140, P75
 Farinhas, F. 103, P9; 104, P10
 Feijão, T. 120, P38
 Féria, L. 132, P62
 Fernandes, AP. 118, P35
 Ferreira, J. 78, CO2; 87, CO17; 91, CO24; 136, P68; 136, P69
 Ferreira, P. 128, P53; 129, P55
 Ferreira, T. 125, P48
 Figueiredo, P. 82, CO9; 138, P72
 Fonseca, AJ. 116, P31
 Fonseca, F. 89, CO21; 118, P35; 130, P59
 Freitas, C. 95, CO30; 133, P63
 Freitas, J. 120, P39
 Freitas, P. 78, CO1; 81, CO6
 85, CO14; 102, P6; 113, P27; 121, P40; 123, P44

G

Galvão-Teles, A. 97, CO34
 Ganho, J. 128, P53
 Garrão, A. 125, P48
 Geraldês, E. 117, P33; 117, P34
 Gíria, J. 84, CO11
 Gomes, I. 82, CO9
 Gomes, L. 117, P33
 Gonçalves, A. 95, CO31; 113, P26
 Gonçalves, C. 81, CO6
 Gonçalves, J. 108, P17
 Grand, D. 101, P5
 Grouzmann, E. 88, CO19; 101, P5
 Guerra, A. 80, CO5
 Guerra, F. 114, P28; 135, P66
 Guerra, S. 130, P58; 131, P60
 Guimarães, R. 111, P22; 111, P23

H

Halperin, I. 96, CO32
 Henriques, C. 86, CO15; 94, CO29
 Horta, AP. 137, P71
 Horta, C. 98, CO36

I

Ilhéu, O. 82, CO9

J

Jacinto, D. 91, CO24
 Jácome de Castro, J. 81, CO7; 131, P60; 137, P71
 Jorge, Z. 80, CO5; 135, P67

L

Laires, MJ. 87, CO17
 Lalanda, C. 113, P26; 114, P29; 132, P61; 132, P62
 Leite, V. 85, CO13; 89, CO21; 91, CO23
 Lhamas, A. 86, CO15; 94, CO29
 Lima, E. 115, P30
 Lima, J. 120, P38
 Lima, M. 119, P37; 132, P61; 132, P62
 Limbert, C. 83, CO10
 Limbert, E. 81, CO7
 Lobo-Antunes, J. 97, CO34
 Lopes, AF. 87, CO16; 118, P36
 Lopes, F. 109, P19
 Louro, T. 89, CO20; 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Luque-Ramírez, M. 96, CO32

M

Maciel, J. 95, CO31
 Madureira, AJ. 102, P6
 Madureira, D. 81, CO7
 Magalhães, A. 135, P66
 Maia, A. 109, P19
 Maia, JC. 113, P27
 Malheiro, F. 80, CO4; 87, CO16; 118, P36; 130, P59
 Manita, I. 84, CO11; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P32; 124, P45
 Marcelino, M. 131, P60; 137, P71
 Marinho, C. 87, CO17
 Marques, AP. 98, CO36
 Marques, F. 115, P30
 Marques, O. 98, CO36; 121, P41; 122, P42; 123, P43
 Marques, R. 81, CO6; 85, CO14; 102, P6
 Martinho, M. 82, CO9; 127, P51; 128, P53; 129, P55; 133, P64; 134, P65; 138, P72
 Martins, A. 124, P46; 125, P47; 125, P48; 126, P49; 129, P56;
 Martins, L. 86, CO15; 94, CO29
 Mascarenhas, F. 97, CO34
 Mascarenhas, MR. 78, CO2; 87, CO17; 91, CO24; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Matafome, P. 89, CO20; 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Matos, C. 121, P41; 122, P42; 123, P43
 Matos-Lima, L. 114, P28
 Matos, MJ. 113, P27; 121, P40; 123, P44
 Matos, MR. 92, CO26; 113, P26
 Máximo, V. 120, P38
 Melo-Rocha, G. 79, CO3; 95, CO30; 103, P9; 104, P10; 104, P11; 111, P22; 111, P23; 120, P39
 Medina, JL. 78, CO1; 81, CO6; 82, CO8; 84, CO12; 85, CO14; 95, CO31; 102, P6; 108, P18; 109, P19; 109, P20; 110, P21; 113, P27; 114, P28; 120, P38; 121, P40; 123, P44; 137, P70; 139, P74

- Mendes, A. 92, CO26; 113, P26
Mendes, AF. 88, CO19
Mesquita, J. 78, CO1; 120, P38
Miguens, J. 97, CO34
Miranda, A. 81, CO7
Moedas, AR. 89, CO20; 92, CO25; 107, P16
Monteiro, E. 80, CO5
Monteiro, L. 132, P62
Monteiro, MC. 90, CO22
Monteiro, MP. 79, CO3; 104, P11
Monteiro, P. 89, CO20; 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16; 119, P37
Moraes, MC. 126, P50; 140, P75
Morais, P. 135, P66
Moreiro, J. 96, CO32
Morgado, C. 88, CO18
Morreale Escobar, G. 127, P52
Mota, A. 88, CO19; 135, P66
Mota, F. 121, P41; 122, P42; 123, P43
Moura, E. 101, P5
Moura, M. 132, P61; 132, P62
Moura, MM. 85, CO13
Mourão, L. 118, P35
- N**
Naidenov, P. 82, CO9; 127, P51; 128, P53; 129, P55; 134, P65; 138, P72
Nascimento, I. 84, CO11; 124, P45
Neto, J. 127, P51; 128, P53; 129, P55; 133, P64; 134, P65; 138, P72
Neves, A. 82, CO9; 133, P64; 134, P65
Neves, C. 82, CO8; 84, CO12; 108, P18; 109, P19; 109, P20; 110, P21; 135, P66; 137, P70
Neves, S. 80, CO5
Nobre, E. 80, CO5; 131, P60; 135, P67; 137, P71
Nogueira, C. 79, CO3; 103, P9; 104, P10; 104, P11
Novais, M. 97, CO34
Nunes, E. 89, CO20; 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
Nunes, JS. 87, CO16; 118, P36
- O**
Oliveira, AI. 78, CO1; 113, P27; 121, P40; 123, P44; 139, P74
Oliveira, C. 127, P51; 128, P53; 129, P55; 133, P64; 134, P65; 138, P72
Oliveira, F. 86, CO15; 90, CO22; 94, CO29; 117, P33
Oliveira, JC. 79, CO3; 104, P11
Oliveira, JP. 137, P70
Oliveira, S. 127, P51; 128, P53; 129, P55; 133, P64; 134, P65; 138, P72
Oliveira, P. 127, P52
- P**
Paiva, I. 98, CO36; 106, P14; 117, P33; 117, P34; 130, P57
Pais-Ribeiro, JL. 103, P9; 104, P10
Palma, I. 111, P22; 111, P23; 112, P25
Paniagua, A. 96, CO33
Pardal, F. 122, P42
Passos, D. 84, CO11; 93, CO28; 97, CO35; 116, P31; 116, P32; 124, P45
Pavón, I. 96, CO33
Pedrazzini, T. 101, P5
Pereira, A. 116, P32
Pereira, H. 82, CO9; 128, P53; 134, P65
Pereira, J. 123, P44
Pereira, JP. 85, CO14; 108, P18; 109, P20
Pereira, LM. 84, CO12; 108, P18; 109, P19; 109, P20; 110, P21; 135, P66
Pichel, F. 79, CO3; 95, CO30; 104, P11; 108, P17; 111, P22; 111, P23
Pidal, A. 118, P35
Pina-Cabral, L. 90, CO22
Pita, JM. 91, CO23
Pimenta, A. 114, P28; 135, P66
Pimentel, I. 108, P18
Pimentel, J. 97, CO34
Pinho, D. 88, CO18
Pinto-Correia, A. 80, CO5
Pinto, DS. 78, CO2; 102, P7; 103, P8; 136, P68; 136, P69
Pinto, S. 111, P22; 111, P23; 112, P25

Pinto, R. 120, P38
 Poinhos, R. 81, CO6; 85, CO14; 102, P6
 Portugal, J. 84, CO11; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P31; 116, P32; 124, P45
 Portugal, R. 114, P28
 Prazeres, H. 118, P35
 Prazeres, S. 81, CO7

Q

Quaresma, P. 125, P48
 Queirós, J. 82, CO8; 115, P30

R

Raimundo, L. 84, CO11; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P32; 124, P45
 Raposo, J. 83, CO10; 119, P37
 Raposo, L. 114, P29; 132, P61; 132, P62
 Ramos, I. 102, P6
 Rascão, MJ. 82, CO9
 Real, O. 82, CO9
 Reguengo, H. 81, CO7
 Reis, C. 109, P19
 Resende, M. 118, P35
 Rey, G. 96, CO32
 Ribeiro, A. 86, CO15; 94, CO29
 Ribeiro, M. 81, CO7
 Rito, M. 117, P33; 117, P34
 Rocha, J. 128, P53
 Rodrigues, AL. 109, P19
 Rodrigues, E. 82, CO8; 95, CO31; 114, P28
 Rodrigues, F. 82, CO9; 127, P51; 128, P53; 129, P55; 133, P64; 134, P65; 138, P72
 Rodrigues, I. 78, CO2; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
 Rodrigues, L. 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Rosa, N. 118, P35
 Rosário, F. 124, P46; 125, P47; 125, P48; 126, P49; 129, P56
 Rosmaninho-Salgado, J. 88, CO19; 101, P5
 Rui, M. 118, P35

S

Sá, M. 97, CO35
 Santos, E. 112, P24
 Santos, J. 79, CO3; 103, P9; 104, P10; 104, P11; 106, P14; 117, P33; 117, P34; 130, P57
 Santos, JL. 135, P66
 Santos, S. 84, CO11
 São Pedro, M. 81, CO7
 Sapinho, I. 139, P73
 Saraiva, A. 113, P26; 132, P61; 132, P62
 Saraiva, C. 93, CO27; 93, CO28; 107, P15; 124, P45
 Saraiva, M. 83, CO10; 114, P29; 119, P37
 Sardinha, L. 87, CO17; 91, CO24
 Sarmento, A. 81, CO6; 85, CO14; 102, P6
 Seca, R. 86, CO15; 94, CO29
 Seça, R. 89, CO20; 92, CO25; 99, P1; 99, P2; 100, P3; 100, P4; 107, P16
 Sérgio, A. 79, CO3; 103, P9; 104, P10; 104, P11
 Serrão, R. 81, CO6; 85, CO14; 102, P6
 Silva, AP. 87, CO17
 Silva, C. 95, CO30
 Silva, I. 79, CO3; 103, P9; 104, P10; 104, P11
 Silva, HL. 93, CO28
 Silva Nunes, JS. 80, CO4
 Silva, R. 105, P12; 105, P13; 132, P61; 132, P62
 Silva, V. 129, P56
 Simões, H. 83, CO10; 113, P26; 114, P29; 119, P37; 132, P61; 132, P62
 Soares, P. 120, P38
 Soares, R. 120, P38
 Sobrinho, LG. 84, CO11; 89, CO21; 98, CO36; 124, P46; 125, P47; 125, P48; 126, P49; 129, P56
 Soto, A. 96, CO32
 Sousa, A. 95, CO31; 114, P28
 Sousa, B. 105, P12; 105, P13
 Sousa, P. 132, P61; 132, P62
 Sousa, Z. 110, P21
 Souto-Moura, C. 120, P38

Souto, S. 78, CO1
Steglich, M. 113, P26

T

Távora, L. 97, CO34
Tavares, I. 88, CO18
Tavares, MLR. 84, CO12; 109, P19
Tavares, P. 118, P36
Teixeira, M. 86, CO15; 94, CO29
Teixeira, P. 87, CO17; 91, CO24
Tomaz, R. 89, CO21
Tomé, J. 97, CO35
Tomé, S. 120, P39
Torres, I. 110, P21

V

Valido, F. 82, CO9; 127, P51; 134, P65
Varela, A. 78, CO1; 108, P18; 109, P19; 120, P38; 135, P66;
Varela, C. 96, CO32; 96, CO33
Vasconcelos, C. 114, P29
Vasconcelos, J. 110, P21
Vaz, DS. 86, CO15; 94, CO29; 115, P30
Vaz, O. 138, P72
Velez, A. 117, P33
Veloza, A. 84, CO11; 93, CO27; 93, CO28; 97, CO35; 107, P15; 116, P31; 116, P32; 124, P46
Veiga, F. 108, P18; 110, P21
Venâncio, C. 103, P9; 104, P10
Vieira, E. 108, P17
Vieira, J. 78, CO2; 80, CO5; 102, P7; 103, P8; 135, P67; 136, P68; 136, P69
Vieira-Coelho, MA. 101, P5
Vilaverde, J. 95, CO30
Vinha, E. 113, P27; 121, P40; 123, P44; 139, P74
Vinhas, LS. 135, P66

W

Werniche, M. 95, CO30

X

Xerinda, S. 81, CO6; 85, CO14; 102, P6

Z

Bicho, M. 78, CO2

A ENDOCRINOLOGIA PORTUGUESA REALIZA

Encontros com Endocrinologistas da Galiza e da Extremadura

I Encontro Luso-Estremenho, com a “Sociedad Extremeña de Endocrinología y Nutrición”

Ofir (Esposende), 21 de Abril de 2007

Realizou-se a 21 de Abril de 2007 no Hotel de Ofir-Esposende, o I Encontro Luso-Estremenho, com a Sociedad Extremeña de Endocrinología y Nutrición. Estiveram presentes algumas dezenas de colegas, tendo sido debatida a Diabetes na Gravidez e o Síndrome Metabólico; seguidamente foram apresentadas várias comunicações científicas livres. O êxito desta iniciativa foi enorme, permitindo um estreitamento das relações profissionais e pessoais entre os colegas participantes.



❶ ❷ ❸ Alguns momentos da reunião com a Sociedad Extremeña de Endocrinología y Nutrición.

“V Encontro Luso-Galaico de Endocrinologia”

Braga, 30 de Novembro a 1 de Dezembro de 2007

A 1 de Dezembro de 2007, organizado pelos Serviços de Endocrinologia do H. S. João, Porto, Hospital de S. Marcos, Braga e Hospital Universitário de Cies de Vigo e como já vem sendo hábito, teve lugar mais um Encontro Luso-Galaico de Endocrinologia desta vez realizado no Hotel da Falperra – Braga.

Do aliciante programa científico destacamos a abordagem exaustiva e actual que foi efectuada por vários conferencistas sobre o impacto da medicina molecular na clínica das doenças da tiróide e sobre os Tumores Neuro-endócrinos Gastroenteropancreáticos, que geraram viva e frutuosa discussão; foram ainda apresentadas várias comunicações livres e outras conferências onde destacamos uma excelente revisão sobre a doença de Graves.

O sucesso da reunião confirmou-se no elevado número de participantes e na marcação de novo evento em 2008, desta vez na vizinha região da Galiza.



4 5 6 7 Diversos aspectos do V Encontro Luso-Galaico de Endocrinologia.

COMEMORAÇÃO OFICIAL DO DIA MUNDIAL DA DIABETES

A SPEDM organizou conjuntamente com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia e a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, o I Fórum Nacional da Diabetes visando comemorar o Dia Mundial da Diabetes, que se celebrou a 14 de Novembro e que foi honrada com as presenças do Senhor Director Geral da Saúde e do Presidente da ARS do Norte.


A reunião contou com várias centenas de participantes, tendo tido amplo eco na comunicação social.

Outro acontecimento de grande sucesso foi a realização de uma marcha sob a sigla “Acerte o Passo com a Saúde”.



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

 SPEDM Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



Publique os seus artigos originais na revista da SPEDM

- Investigação
- Revisões
- Opinião e debate
- Casos clínicos
- Documentos e comentários
- Cartas ao Director

Consulte as normas de publicação em www.medisa.pt ou no site da SPEDM

ENVIE OS TEXTOS PARA:

SPEDM – Rua Pedro Monjardino,
nº 1B - 1º Dto 1600-892 Lisboa
ou para os endereços electrónicos:
office1@medisa.pt ou spedm@netcabo.pt

AGENDA – CONGRESSOS – REUNIÕES CIENTÍFICAS

DESIGNAÇÃO EVENTO	LOCAL	DATA	CONTACTOS INFORMAÇÕES
Journées Nationales du DES d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques	Paris França	23-24 de Janeiro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
8º Congresso Português de Diabetes	Vilamoura Portugal	27 de Fevereiro a 1 de Março de 2008	Informações: http://www.diabetologia2008.com/
Congrès ALFEDIAM 2008	Bruxelas Bélgica	24 a 28 de Março de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
XIV Curso Pós-Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo	Porto Portugal	10 a 12 de Abril de 2008	Informações: Serviço de Endocrinologia do HSJ e da FMUP.
ECE 2008 10 th European Congress of Endocrinology	Berlim Alemanha	03 a 07 de Maio de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
XII ^e Congrès de la FENAREDIAM	Sta. Cruz, Ma- deira, Portugal	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
ECO 2008 16 th European Congress on Obesity	Geneva Suíça	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
51 ^e Journées Internationales d'Endocrinologie Clinique Henri-Pierre Klotz	Paris França	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
ADA 2008. 66 th Annual Meeting of the American Diabetes Association	San Francisco EUA	12 a 17 de Junho de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
ENDO 2008. The Endocrine Society's 2008 Annual Meeting	San Francisco EUA	15 a 18 de Junho de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
44 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes	Roma Itália	07 a 11 de Se- tembro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology	Istambul Turquia	20 a 23 de Se- tembro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
MEN 2008. 11 th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia	Delphi Grécia	25 a 27 de Se- tembro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
SFE 2008	Lille França	01 a 04 de Ou- tubro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
ICE 2008. International Congress of Endocrinology	Rio de Janeiro Brasil	08 a 12 de No- vembro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net
28 ^e Journées Françaises d'Endocrinologie Clinique, Nutrition et Métabolisme (Journées Guéritée)	Paris França	21 e 22 de Novembro de 2008	Informações: http://www.endocrino.net

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 tópicos 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 subdivide 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 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 apreciações 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.