



Dosagem individualizada

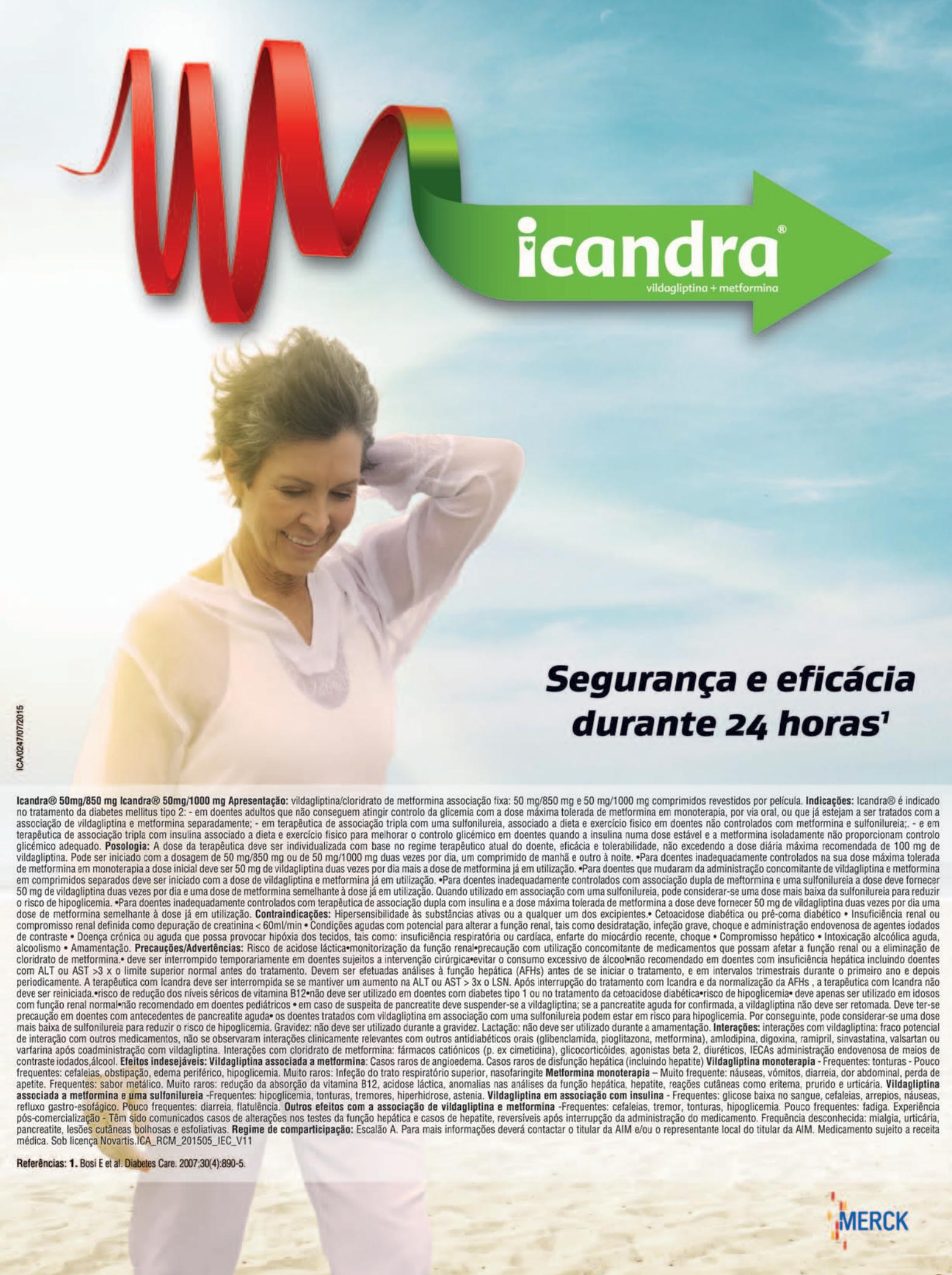


Líder mundial na tiroide¹



INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Eutirox 25 / 50 / 75 / 88 / 100 / 112 / 125 / 137 / 150 / 175 / 200 microgramas comprimidos. Contém respectivamente 25 / 50 / 75 / 88 / 100 / 112 / 125 / 137 / 150 / 175 / 200 microgramas de levotiroxina sódica. **Indicações terapêuticas** Eutirox 25 – 200 microgramas: Tratamento do bócio eutiroideu benigno; profilaxia da recaída após a cirurgia ao bócio eutiroideu, dependendo do status hormonal pós-operatório; terapêutica de substituição no hipotiroidismo; terapêutica de supressão no cancro da tiroide. Eutirox 25 – 100 microgramas: Suplemento concomitante durante o tratamento do hipertiroidismo com medicação anti-tiroideia. Eutirox 100/150/200 microgramas: Auxiliar de diagnóstico no teste de supressão da tiroide. **Posologia e modo de administração** A dose diária individual deverá ser determinada com base em testes laboratoriais e exames clínicos. Nos recém-nascidos e crianças com hipotiroidismo congénito a dose inicial recomendada é de 10 a 15 microgramas por Kg de peso corporal, por dia, durante os primeiros 3 meses. Posteriormente, a dose deve ser ajustada individualmente de acordo com os achados clínicos e com os níveis de hormona tiroideia e da TSH. Em doentes idosos, em doentes com doença coronária e em doentes com hipotiroidismo grave ou de longa duração, deverá prestar-se atenção quando se inicia o tratamento com hormonas da tiroide, devendo administrar-se uma dose inicial baixa, podendo ser aumentada de uma forma lenta e progressiva com monitorizações frequentes das hormonas tiroideias. **Indicação e Dose recomendada (microgramas de levotiroxina sódica/dia):** - Tratamento do bócio eutiroideu benigno e profilaxia da recaída após a cirurgia do bócio eutiroideu: 75-200. - Terapêutica de substituição no hipotiroidismo (adultos): dose inicial – 25-50; dose de manutenção – 100-200. - Terapêutica de substituição no hipotiroidismo (crianças): dose inicial – 12,5-50; dose de manutenção – 100-150 microgramas/m² de superfície corporal. - Suplemento concomitante durante o tratamento do hipertiroidismo com medicação anti-tiroideia: 50-100. - Terapêutica de supressão no cancro da tiroide: 150-300. - Auxiliar de diagnóstico no teste da supressão da tiroide: *Semana 4 antes do teste* - 1/2 comp/dia de Eutirox 150. *Semana 3 antes do teste* - 1/2 comp/dia de Eutirox 150; *Semana 2 antes do teste* - 1 comp/dia de Eutirox 200 ou 2 comp/dia de Eutirox 100 ou 1 comp/dia de Eutirox 150; *Semana 1 antes do teste* - 1 comp/dia de Eutirox 200 ou 2 comp/dia de Eutirox 100 ou 1 comp/dia de Eutirox 150. Os comprimidos devem ser tomados numa dose única diária, de manhã, com o estômago vazio, meia hora antes do pequeno-almoço. Nos lactentes, a totalidade da dose deverá ser administrada pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição do dia. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Insuficiência adreno-cortical não tratada, insuficiência hipofisária não tratada e tireotoxicose não tratada. O tratamento com Eutirox não deve ser iniciado no caso de enfarte agudo do miocárdio, miocardite aguda ou pancardite aguda. Durante a gravidez, não está indicado para o hipertiroidismo o tratamento de levotiroxina em associação com fármacos anti-tiroideus. **Advertências e precauções especiais de utilização** Antes de se iniciar o tratamento com hormonas da tiroide ou antes de realizar o teste de supressão da tiroide, deve excluir-se a existência ou tratarem-se as seguintes patologias/estados clínicos: insuficiência coronária, angina de peito, arteriosclerose, hipertensão, insuficiência da hipófise, insuficiência adrenal. Em doentes em risco de distúrbios psicóticos é recomendado que se comece com uma dose baixa de levotiroxina e se aumente lentamente a dose. Considerar o ajuste da dose de levotiroxina se ocorrerem sinais de distúrbios psicóticos. Um hipertiroidismo induzido por fármacos, mesmo que ligeiro, tem de ser evitado em doentes com insuficiência cardíaca, insuficiência coronária ou taquiaritmias. Em mulheres na pós-menopausa com hipotiroidismo e um risco aumentado de osteoporose deve evitar-se níveis séricos supra-fisiológicos de levotiroxina. Na administração concomitante de orlistato e levotiroxina pode ocorrer hipotiroidismo e/ou diminuição do controlo do hipotiroidismo. Pode ser necessário tomar o orlistato e a levotiroxina em momentos diferentes e a dose de levotiroxina pode necessitar de ser ajustada. Este medicamento contém lactose. **Interações medicamentosas e outras formas de interacção** Antidiabéticos. Derivados cumarínicos. Inibidores da protease. Fenitoína. Colestiramina. Colestipol. Fármacos contendo alumínio. Fármacos contendo ferro. Carbonato de cálcio. Salicilatos. Dicumarol. Furosemida. Clofibrato. Orlistato. Sevelâmero. Inibidores da tirosina cinase. Propiltiouracilo. Glucocorticoides. Beta simpaticolíticos. Amiodarona. Meios de contraste contendo iodo. Sertralina. Cloroquina. Proguanil. Fármacos com propriedades de indução enzimática. Estrogénios. Produtos com soja na sua composição. **Efeitos indesejáveis** Quando se excede o limite de tolerância individual para a levotiroxina sódica ou após situação de sobredosagem é possível que ocorram os seguintes sintomas típicos de hipertiroidismo, especialmente quando a dose é aumentada muito rapidamente no início do tratamento: arritmias cardíacas, taquicardia, palpitações, sintomatologia anginosa, cefalalgia, fraqueza muscular e câibras, rubor, febre, vômitos, alterações da menstruação, hipertensão intracraniana benigna, tremor, agitação, insónia, hiperidrose, perda de peso, diarreia. Nestes casos a dose diária deve ser reduzida, ou a medicação retirada durante alguns dias. A terapêutica deve ser cuidadosamente retomada, logo que as reacções adversas tenham desaparecido. Em caso de hipersensibilidade a algum dos componentes de Eutirox, podem ocorrer reacções alérgicas especialmente da pele e do trato respiratório. Foram notificados casos de angioedema. **Titular da AIM:** Merck, S.A. Edifício DUO Miraflores, Alameda Fernão Lopes, nº 12, 4º B, 1495-190 Algés **Data da revisão do texto:** 06/2015. **Medicamento sujeito a receita médica.** **Regime de Participação:** Escalão B. Para mais informação deverá contactar o Titular de AIM.

(1) Data on file Merck Serono



icandra[®]
vildagliptina + metformina

Segurança e eficácia durante 24 horas¹

Icandra® 50mg/850 mg Icandra® 50mg/1000 mg Apresentação: vildagliptina/cloridrato de metformina associação fixa: 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película. **Indicações:** Icandra® é indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2: - em doentes adultos que não conseguem atingir controlo da glicemia com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia, por via oral, ou que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e metformina separadamente; - em terapêutica de associação tripla com uma sulfonilureia, associado a dieta e exercício físico em doentes não controlados com metformina e sulfonilureia; - em terapêutica de associação tripla com insulina associado a dieta e exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes quando a insulina numa dose estável e a metformina isoladamente não proporcionam controlo glicémico adequado. **Posologia:** A dose da terapêutica deve ser individualizada com base no regime terapêutico atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo a dose diária máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. Pode ser iniciado com a dosagem de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg duas vezes por dia, um comprimido de manhã e outro à noite. •Para doentes inadequadamente controlados na sua dose máxima tolerada de metformina em monoterapia a dose inicial deve ser 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia mais a dose de metformina já em utilização. •Para doentes que mudaram da administração concomitante de vildagliptina e metformina em comprimidos separados deve ser iniciado com a dose de vildagliptina e metformina já em utilização. •Para doentes inadequadamente controlados com associação dupla de metformina e uma sulfonilureia a dose deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia, pode considerar-se uma dose mais baixa da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia. •Para doentes inadequadamente controlados com terapêutica de associação dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina a dose deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia e uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. •Cetoacidose diabética ou pré-coma diabético • Insuficiência renal ou compromisso renal definida como depuração de creatinina < 60ml/min • Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infeção grave, choque e administração endovenosa de agentes iodados de contraste • Doença crónica ou aguda que possa provocar hipóxia dos tecidos, tais como: insuficiência respiratória ou cardíaca, enfarte do miocárdio recente, choque • Compromisso hepático • Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo • Amamentação. **Precauções/Advertências:** Risco de acidose láctica•monitorização da função renal•precaução com utilização concomitante de medicamentos que possam afetar a função renal ou a eliminação de cloridrato de metformina. • deve ser interrompido temporariamente em doentes sujeitos a intervenção cirúrgica•evitar o consumo excessivo de álcool•não recomendado em doentes com insuficiência hepática incluindo doentes com ALT ou AST >3 x o limite superior normal antes do tratamento. Devem ser efetuadas análises à função hepática (AFHs) antes de se iniciar o tratamento, e em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. A terapêutica com Icandra deve ser interrompida se se mantiver um aumento na ALT ou AST > 3x o LSN. Após interrupção do tratamento com Icandra e da normalização da AFHs, a terapêutica com Icandra não deve ser reiniciada. •risco de redução dos níveis séricos de vitamina B12•não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética•risco de hipoglicemia• deve apenas ser utilizado em idosos com função renal normal•não recomendado em doentes pediátricos • em caso de suspeita de pancreatite deve suspender-se a vildagliptina; se a pancreatite aguda for confirmada, a vildagliptina não deve ser retomada. Deve ter-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite aguda• os doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia. Por conseguinte, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia. Gravidez: não deve ser utilizado durante a gravidez. Lactação: não deve ser utilizado durante a amamentação. **Interações:** interações com vildagliptina: fraco potencial de interação com outros medicamentos, não se observaram interações clinicamente relevantes com outros antidiabéticos orais (glibenclámda, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartan ou varfarina após coadministração com vildagliptina. Interações com cloridrato de metformina: fármacos cationícos (p. ex cimetidina), glicocorticóides, agonistas beta 2, diuréticos, IECAs administração endovenosa de meios de contraste iodados, álcool. **Efeitos indesejáveis: Vildagliptina associada a metformina:** Casos raros de angioedema. Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) **Vildagliptina monoterapia** - Frequentes: tonturas - Pouco frequentes: cefaleias, obstipação, edema periférico, hipoglicemia. Muito raros: Infeção do trato respiratório superior, nasofaringite **Metformina monoterapia** - Muito frequente: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de apetite. Frequentes: sabor metálico. Muito raros: redução da absorção da vitamina B12, acidose láctica, anomalias nas análises da função hepática, hepatite, reações cutâneas como eritema, prurido e urticária. **Vildagliptina associada a metformina e uma sulfonilureia** -Frequentes: hipoglicemia, tonturas, tremores, hiperhidrose, astenia. **Vildagliptina em associação com insulina** - Frequentes: glicose baixa no sangue, cefaleias, arrepios, náuseas, refluxo gastro-esofágico. Pouco frequentes: diarreia, flatulência. **Outros efeitos com a associação de vildagliptina e metformina** -Frequentes: cefaleias, tremor, tonturas, hipoglicemia. Pouco frequentes: fadiga. Experiência pós-comercialização - Têm sido comunicados casos de alterações nos testes da função hepática e casos de hepatite, reversíveis após interrupção da administração do medicamento. Frequência desconhecida: mialgia, urticária, pancreatite, lesões cutâneas bolhosas e esfoliativas. **Regime de comparticipação:** Escalão A. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM e/ou o representante local do titular da AIM. Medicamento sujeito a receita médica. Sob licença Novartis. ICA_RCM_201505_IEC_V11

Referências: 1. Bosi E et al. Diabetes Care. 2007;30(4):890-5.

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Órgão oficial da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade
Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas
Órgão oficial da Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo (2016)

Esta revista e as contribuições nela contidas estão protegidas pelas leis de copyright e os seguintes termos e condições aplicam-se ao seu uso, além dos termos de qualquer licença de Creative Commons que o editor tenha aplicado a cada artigo em concreto:

Fotocópiar - Podem ser fotocopiados artigos individuais para uso pessoal segundo as leis de copyright. Não é necessário pedir autorização para fotocopiar os artigos publicados sob a licença CC BY nem para fotocopiar para fins não comerciais que estejam em conformidade com qualquer outra licença de uso aplicada pelo editor. É necessário pedir autorização à editora e o pagamento de uma taxa para todas as restantes fotocópias.

Produtos derivados - Os utilizadores podem reproduzir sumários ou preparar listas de artigos, incluindo resumos de circulação interna dentro das suas instituições ou empresas. A parte dos artigos publicados sob a licença CC BY, é necessária a autorização da editora para vender ou distribuir fora da instituição ou empresa subscritora. Para qualquer artigo ou artigos subscritos publicados sob a licença CC BY-NC-ND, é necessária a autorização da editora para todos os trabalhos derivados, incluindo compilações e traduções.

Armazenamento ou uso - À exceção do anteriormente indicado, conforme o estabelecido na licença de uso correspondente, nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em sistemas de recuperação ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, quer seja eletrónico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro meio, sem a autorização prévia por escrito do editor.

Direitos de autor - O autor ou os autores podem ter direitos adicionais nos seus artigos segundo o que tiver sido estabelecido com o editor (mais informação em <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Nem a Elsevier nem a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo se responsabilizarão pelas lesões e/ou danos sobre pessoas ou bens que sejam resultado de alegadas declarações difamatórias, violações de direitos de propriedade intelectual, industrial ou privacidade, responsabilidade por produto ou negligência. Também não assumirão qualquer tipo de responsabilidade pela aplicação ou utilização dos métodos, produtos, instruções ou ideias descritos no presente material. Em particular, recomenda-se a realização de uma verificação independente dos diagnósticos e das doses farmacológicas. Ainda que o material publicitário se encontre ajustado aos standards éticos (médicos), a sua inclusão nesta publicação não constitui garantia nem qualquer confirmação acerca da qualidade ou do valor desse produto, nem das afirmações realizadas pelo seu fabricante.

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

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://spedm.org>

Publicação semestral
<http://www.elsevier.pt/rpedm>

Indexação:
Index Revistas Médicas Portuguesas
Latindex

Tiragem: 5.000 exemplares
Informações sobre reprints/recompilações
Clarissa Felix: c.felix@elsevier.com

E-mail para pedidos de subscrições da revista:
spedm@netcabo.pt



Av. Josep Tarradellas, 20-30, 1º
08029 Barcelona (Spain)
Phone: +34 932 000 711

Zurbano, 76, 4º andar
28010 Madrid (Espanha)
Telefone: +34 914 021 212

Membro da Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Proteção de dados: Elsevier España, S.L.U. afirma cumprir o disposto na Lei 15/1999 de 13 de dezembro sobre a Proteção de Dados Pessoais.

Referenciada na SciVerse Scopus

ISSN: 1646-3439

Impressa em Portugal
Impressa em acid free paper

Depósito legal: 01020304/04

Editor:

Maria Helena Cardoso
Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar
e Hospital de Santo António, Centro Hospitalar
do Porto, Porto, Portugal

Editores Adjuntos:

Edward Limbert
Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Paula Freitas
Centro Hospitalar São João, e Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Porto, Portugal
Silvestre Abreu
Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira,
Portugal

Conselho Editorial:

Alice Mirante
Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal
Ana Paula Barbosa
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal
Antonio Ceriello
University of Udine, Italy
António Garrão
Hospital da Luz, Portugal
Artur Águas
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto,
Portugal
Carlos Vasconcelos
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Catarina Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Central e Faculdade de
Ciências Médicas, Lisboa, Portugal
Celestino Neves
Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal
Clotilde Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Conceição Pereira
Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Daniel Glincoer
Free University of Brussels, Belgium
Elisabete Geraldés
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Ezio Ghigo
Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Italy
Felipe F. Casanueva
Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de
Compostela, Spain
Fernando Fonseca
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Fernando Malheiro
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Francisco Rosário
Hospital da Luz, Portugal
Gareth Williams
Gresham College, London, United Kingdom
Henrique Barros
Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto,
Portugal
Hossein Gharib
Clínica Mayo, Minnesota, USA
Inês Sapinho
Hospital Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
Isabel do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa, Portugal
Isabel Paiva
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Isabel Palma
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Javier Salvador
Clínica Universidad de Navarra, Spain
Joana Queirós
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Capela Costa
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Raposo
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa,
Portugal

João Sequeira Duarte
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
John Monson
St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
José Boavida
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal
José Manuel Miralles García
Universidade de Salamanca, Spain
José Silva Nunes
Centro Hospitalar de Lisboa Central e Escola Superior de Saúde
de Lisboa, Portugal
Léone Duarte
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
Leonor Gomes
Centro Hospital e Universitário de Coimbra e Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
Liliana Guerreiro
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Luís Gardete Correia
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal
Luís Sobrinho
Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Maria Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Manuel Almeida Ruas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Manuel Fontoura
Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Portugal
Manuel Lemos
Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal
Manuel Sobrinho Simões
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal
Maria João Bugalho
Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Mariana Monteiro
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
Martin Buyschaert
Université catholique de Louvain, Belgium
Miguel Allen
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
Paula Bogalho
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Paula Soares
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal
Ricardo García Mayor
Clínica Vida, Vigo, Spain
Rui Maciel
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo,
Brasil
Serafim Rosas
Centro Hospitalar de Leiria Pombal, Portugal
Silvia Guerra
Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal
Steve Bloom
Imperial College, Healthcare NHS Trust,
United Kingdom
Teresa Borges
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Teresa Dias
Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal

Editores eméritos:
Alberto Galvão-Teles
Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade
de Lisboa, Portugal
Daniel Carvalho Braga
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
Edward Limbert
Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
José Luis Medina
Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Portugal
Manuela Carvalheiro
Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente:
Silvestre Abreu

Primeiro Secretário:
Eduardo Vinha

Segundo Secretário:
Ana Isabel Mendes

Elemento suplente:
Dircea Rodrigues

DIRECÇÃO

Presidente:
Francisco Carrilho

Vice-Presidente:
João Jacomé de Castro

Vice-Presidente:
Mário Rui Mascarenhas

Secretário-Geral:
Elisabete Rodrigues

Tesoureiro:
André Carvalho

Secretária-Adjunta:
Joana Guimarães

Secretário-Adjunto:
Miguel Melo

CONSELHO FISCAL

Presidente:
Cláudia Freitas

Vogais:
António Afonso
Carla Baptista

Suplente:
Catarina Saraiva

GRUPOS DE ESTUDO DA S.P.E.D.M.

Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal
Coordenadora: Maria Lopes Pereira

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina
Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus
Coordenador: Pedro Melo

Grupo de Estudos de Dislipidemia
Coordenadora: Elisabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez
Coordenadora: Joana Queirós

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência
Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas
Coordenador: Mário Rui Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide
Coordenadora: Luis Raposo

Grupo de Estudos da Hipófise
Coordenadora: Leonor Gomes

Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos
Coordenadora: Ana Paula Santos

Grupo de Estudos de Laboratório
Coordenadora: Deolinda Madureira

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/ 2008
José Luis Medina

2009/2011
Manuela Carvalheiro

2012/2014
Maria Helena Cardoso

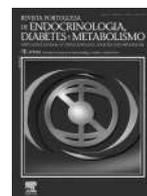
2015/....
Francisco Carrilho

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, Nº 1B, 1º Dto. •
1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 21 721 0548 • Fax: 21 721 05 66 • E-mail: spedm@netcabo.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.



Volume 11 • Número 1 • Janeiro/Junho 2016

SUMÁRIO

Editorial

Tempo para celebração e tempo para ação!

M. Helena Cardoso 1

Artigos originais

O seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tiroideia
Catarina Moniz, Catarina Saraiva, Clotilde Limbert, Hélder Simões, Marlene Carriço, Carlos Vasconcelos
e António Machado Saraiva 2

Avaliação da citologia aspirativa da tiroide num serviço hospitalar - Resultados a 10 anos
Mafalda Marcelino, João Silva, Saudade André, Luisa Figueiredo, Carlos Lopes, Dolores Passos, Luís Lopes,
Pedro Campos e Joao Jácome de Castro 6

Avaliação da cirurgia da tiroide num serviço hospitalar: resultados a 10 anos
Mafalda Marcelino, João Silva, Pedro Campos, Dolores Passos, Luis Lopes, Carlos Lopes e João Jácome de Castro..... 11

Importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial de pubarca precoce
Maria Joana Santos, Daniela Amaral, Catarina Limbert, Rosa Pina e Lurdes Lopes..... 16

Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica
Catarina Nora, Tiago Morais, Mário Nora, João Coutinho, Isabel do Carmo e Mariana P. Monteiro.....23

Avaliação do impacto da sobrecarga de ferro na diabetes mellitus tipo 1
Sofia Gouveia, Cristina Ribeiro e Francisco Carrilho30

Efetividade e segurança de vildagliptina comparativamente com outros antidiabéticos orais em doentes
com diabetes tipo 2: estudo EDGE em Portugal
João Jácome de Castro, Mafalda Marcelino, João Miguel Fernandes, Chantal Mathieu e Giovanni Bader,
em nome dos Investigadores do estudo EDGE em Portugal.....34

Caso clínicos

Panhipopituitarismo familiar por mutação do gene PROP1: 4 de 7 irmãos afectados
Eva Lau, Paula Freitas, Eduarda Coutinho, Manuel Carlos Lemos e Davide Carvalho41

Síndrome de Sheehan e disbetalipoproteinemia: uma incomum associação
Rafael de Figueiredo Radaeli, João Carlos Paiolo e Diogo Fraxino de Almeida.....45

Sequelas endócrinas do tratamento oncológico - qual o papel da deficiência da hormona do crescimento
no desenvolvimento de osteoporose?
Joana Simões Pereira, Margarida Silva Vieira, Paula Pereira e Maria Conceição Pereira 48

Prática clínica

Falsos positivos em estudos ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: papel da ecoendoscopia
Lídia Roque Ramos, Pedro Pinto Marques, Ângelo Silva e Bernardo Dias Pereira.....57

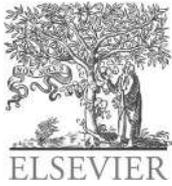
Revisão

A importância da vacinação dos adultos com diabetes tipo 2 na prevenção da doença invasiva pneumocócica Susana Castro Marques, Ana Maia e Luís Veloso	60
--	----

Congressos e reuniões científicas

Congresso Português de Endocrinologia 2016/67ª Reunião Anual da SPEDM

Comunicações orais	71
<i>Posters</i>	96
Relatório de actividades dos Grupos de Estudo da SPEDM em 2015	143
Índice de autores	151



Volume 11 • Number 1 • January/June 2016

CONTENTS

Editorial

Time to celebrate, time to action!

M. Helena Cardoso 1

Original articles

- Follow up of follicular lesion of undetermined significance in thyroid nodules fine needle aspiration cytology
Catarina Moniz, Catarina Saraiva, Clotilde Limbert, Hélder Simões, Marlene Carriço, Carlos Vasconcelos
and António Machado Saraiva 2
- Fine needle aspiration biopsy in thyroid nodular disease: 10 years of experience in a hospital department
Mafalda Marcelino, João Silva, Saudade André, Luisa Figueiredo, Carlos Lopes, Dolores Passos, Luís Lopes,
Pedro Campos and Joao Jácome de Castro 6
- Evaluation of thyroid surgery: 10 years of experience in a military hospital
Mafalda Marcelino, João Silva, Pedro Campos, Dolores Passos, Luis Lopes, Carlos Lopes and João Jácome de Castro 11
- Usefulness of ACTH stimulation test in the differential diagnosis of precocious pubarche
Maria Joana Santos, Daniela Amaral, Catarina Limbert, Rosa Pina and Lurdes Lopes 16
- Sleeve gastrectomy and gastric bypass for the treatment of metabolic syndrome
Catarina Nora, Tiago Morais, Mário Nora, João Coutinho, Isabel do Carmo and Mariana P. Monteiro 23
- Assessment of iron overload impact over type 1 diabetes mellitus
Sofia Gouveia, Cristina Ribeiro and Francisco Carrilho 30
- Effectiveness and safety of vildagliptin compared to other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes:
EDGE study in Portugal
João Jácome de Castro, Mafalda Marcelino, João Miguel Fernandes, Chantal Mathieu and Giovanni Bader,
em nome dos Investigadores do estudo EDGE em Portugal 34
- ### Clinical cases
- Familial combined pituitary hormone deficiency by a mutation in PROP1: 4 of 7 brothers affected
Eva Lau, Paula Freitas, Eduarda Coutinho, Manuel Carlos Lemos and Davide Carvalho 41
- Sheehan syndrome and dysbetalipoproteinemia: An unusual association
Rafael de Figueiredo Radaeli, João Carlos Paiolo and Diogo Fraxino de Almeida 45
- Endocrine complications of cancer treatment—What is the role of growth hormone deficiency in the development
of osteoporosis?
Joana Simões Pereira, Margarida Silva Vieira, Paula Pereira and Maria Conceição Pereira 48
- ### Clinical practice
- False positive ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: role for endoscopic ultrasound assessment
Lídia Roque Ramos, Pedro Pinto Marques, Ângelo Silva and Bernardo Dias Pereira 57

Review article

The importance of immunization in the prevention of invasive pneumococcal disease among adults with type 2 Diabetes

Susana Castro Marques, Ana Maia and Luís Veloso 60

Congress and scientific meetings

Portuguese Congress of Endocrinology 2016/67th Annual Meeting of SPEDM

Oral presentations 71

Posters 96

Activity report of the SPEDM Study Groups in 2015 143

Author index 151

PRELIMINARY PROGRAMME

Wednesday February 17th

12.00 Registration

14.00 Welcome session

- M. Sobrinho Simões (Porto, Portugal)

SESSION 1 - THYROID TUMOURS

14.30 Advances in molecular pathogenesis of thyroid cancer

- Pilar Santisteban (Madrid, Spain)

15.00 Metabolic alterations in thyroid cancer cells

- Valdemar Máximo (Porto, Portugal)

15.30 TERT promoter mutations in thyroid cancer: beyond immortalization?

- Paula Soares (Porto, Portugal)

16.00 coffee-break

16.30 Molecular targeted therapy in medullary and well-differentiated thyroid carcinoma

- Valeriano Leite (Lisbon, Portugal)

17.00 2 selected oral presentations

17.30 Endocrine cancer: in the light of recent molecular studies

- Barbara Jarzab (Gliwice, Poland)

18.00 The European Task Group for Endocrine Cancers «ETEC»

19.00 Welcome reception

Thursday February 18th

SESSION 2 - NEUROENDOCRINE TUMOURS

9.00 The genomic landscape of neuroendocrine tumours: The International Cancer Genome Consortium

- Aldo Scarpa (Verona, Italy)

9.30 From molecules to treatment: the research-derived therapeutic landscape in NETs

- Marianne Pavel (Berlin, Germany)

10.00 2 selected oral presentations

10.30 coffee-break

11.00 Animal models for neuroendocrine cancer: angiogenesis as a research paradigm

- Oriol Casanovas (Badalona, Spain)

11.30 Deciphering the antitumoural potential of stromal somatostatin receptor signal

- Corinne Bousquet (Toulouse, France)

12.00 DAXX/ATRX: ALTERed telomeres as a new therapeutic gate in NETs?

- Aurel Perren (Bern, Switzerland)

12.30 Lunch and poster viewing

SESSION 3 - ADRENOCORTICAL TUMOURS

PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA

14.30 New insights on adrenocortical tumours OMICs

- Jerome Bertherat (France)

15.00 Identification of new familial pheochromocytoma/paraganglioma genes using Next Generation Sequencing

- Alberto Cascon (Madrid, Spain)

15.30 Cellular and animal models in pheochromocytoma/paraganglioma research: a role for microenvironment

- Massimo Mannelli (Florence, Italy)

16.00 coffee-break

16.30 Can molecular features address the therapeutic approach in adrenal tumours?

- Eric Baudin (Villejuif, France)

17.00 2 selected oral presentations

17.30 Meet-the-Expert: From genetics to the bedside

- Mercedes Robledo (Madrid, Spain)

20.00 Meeting dinner

Friday February 19th

SESSION 4 - PITUITARY TUMOURS

9.00 AIP and the somatostatin signalling in pituitary tumours

- Marta Korbonits (London, UK)

9.30 Truncated sst5 receptor variants in pituitary tumours and cancer

- Raul Luque (Córdoba, Spain)

10.00 2 selected oral presentations

10.30 coffee-break

11.00 Stem cells in pituitary... and in pituitary tumours?

- Clara Álvarez (Santiago de Compostela, Spain)

11.30 Gigantism, acromegaly and GPR101

- Adrian Daly (Liège, Belgium)

12.00 Keynote lecture and Farewell session. The bright and dark side of transthyretin, a thyroxine plasma transporter

- M. João Saraiva (Porto, Portugal)



ESE BASIC SCIENCE COURSE
**ENDOCRINE
AND NEUROENDOCRINE
CANCER:**

**BEYOND STRUCTURAL GENETIC
ALTERATIONS OF ONCOGENES AND
TUMOUR SUPPRESSOR GENES**

17-19 FEBRUARY, 2016

HOSPITAL STO ANTÓNIO
PORTO / PORTUGAL



SPEDM
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO
www.spedm.org

SEEN
Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición



 **European Society
of Endocrinology**
the European hormone society



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Editorial

Tempo para celebração e tempo para ação!

Time to celebrate, time to action!

M. Helena Cardoso



A RPEDM e a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo (SPEDM) estão em festa! E temos vários motivos para festejar!

A RPEDM regozija-se e felicita o Professor Sobrinho Simões, membro do seu Concelho Editorial e sócio honorário da SPEDM, por ter sido eleito pelos seus pares como o mais influente patologista a nível mundial em 2015. É com uma satisfação imensa que assistimos, mais uma vez, ao reconhecimento das extraordinárias qualidades científicas e humanas que tornam o Professor Sobrinho Simões um sócio muito querido da SPEDM, nunca se recusando a partilhar connosco o seu saber e a brindar-nos com as suas palestras brilhantes. E assim fez, mais uma vez, ao aceitar ser o «Chairman» e organizar o «Basic Science Course in Endocrine and Neuroendocrine Cancer», que decorrerá no Porto, de 17 a 19 de fevereiro de 2016, por iniciativa da SPEDM, SEEN e ESE. Será uma oportunidade para os jovens cientistas conviverem de perto e partilharem o saber de uma panóplia de cientistas do mais alto gabarito a nível mundial.

É também com muita felicidade que assistimos ao nascimento da Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e, muito orgulhosamente, assumimos o papel de revista oficial desta sociedade irmã. Desejamos-lhe as maiores felicidades e aguardamos ansiosos a publicação dos primeiros artigos. Queremos dar-lhe voz e contribuir de forma proactiva para a troca de experiências, permuta de ideias, criação de sinergias, num juntar de forças das 4 sociedades que orgulhosamente representamos.

Precisamos de todos, jovens e seniores, para que a curiosidade de uns e experiência de outros se misture num caldo fervilhante de entusiasmo e ação.

E porque se é tempo de celebração também é tempo de ação, constatamos com preocupação o facto de, em Portugal e ao contrário do que acontece a nível europeu, a comparticipação da terapêutica com hormona de crescimento em adultos só estar indicada em situações de défice de hormona de crescimento isolado. Transcrevendo do despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho (DR 2.ª série, n.º 148, de 2 de agosto de 2010: «...com pronunciada deficiência em hormona de crescimento com início na infância, desde que se trate de défice de hormona de crescimento isolado». O que todos os médicos interpretaram como uma gralha mantém-se, no que parece uma decisão para impedir esta terapêutica em adultos. De facto, as situações de deficiência isolada de hormona de crescimento na infância e adolescência revelam-se, com frequência, como situações transitórias que, quando reavaliadas na vida adulta, apresentam um padrão de resposta normal aos testes de estimulação. São as deficiências hipofisárias múltiplas que correspondem aos défices mais graves, com necessidade de terapêutica de substituição para toda a vida, sob risco de sequelas graves, tais como as descritas no caso clínico com o título «Sequelas endócrinas do tratamento oncológico – qual o papel da deficiência da hormona do crescimento no desenvolvimento de osteoporose?», dos nossos colegas do IPO de Lisboa. Será altura do Infarmed rever esta situação!

Correio eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.12.001>

1646-3439/© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Artigo original

O seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tiroideia



Catarina Moniz*, Catarina Saraiva, Clotilde Limbert, Hélder Simões, Marlene Carriço, Carlos Vasconcelos e António Machado Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Egas Moniz, CHLO-EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de setembro de 2014

Aceite a 12 de maio de 2015

On-line a 9 de julho de 2015

Palavras-chave:

Nódulos da tiroideia

Citologia aspirativa por agulha fina

Lesão folicular de significado

indeterminado

R E S U M O

A categoria atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI) da classificação de Bethesda para as citologias aspirativas de nódulos da tiroideia (CAAF) é reservada para as lesões que contenham células cuja arquitetura e/ou atipia nuclear não seja suficiente para serem classificadas como suspeitas ou malignas. O objetivo deste trabalho é transmitir a experiência do nosso centro sobre o seguimento dos doentes cuja CAAF foi de ASI/LFSI.

De 1.529 doentes com 1.838 nódulos submetidos a CAAF, 11,4% dos nódulos teve diagnóstico de LFSI. De um total de 111 doentes com diagnóstico de ASI/LFSI, avaliamos 95, 88 do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Vinte e seis doentes (27,4%) foram submetidos diretamente a cirurgia, 5 (19,2%) com diagnóstico histológico de malignidade. Cinquenta e um doentes (53,7%) repetiram a CAAF. Destes, 17 (33,3%) tiveram diagnóstico de benignidade, 22 (43,1%) de ASI/LFSI, 11 (21,6%) de citologia não diagnóstica e um (1,9%) de malignidade. Dos doentes com uma segunda CAAF, 12 (23,5%) foram submetidos a cirurgia: 8 com resultado citológico de ASI/LFSI, 2 citologias não diagnósticas, uma benigna e uma maligna. O resultado histológico foi maligno em 2 doentes. Dezoito doentes (18,9%) mantiveram seguimento clínico, sem repetição de CAAF ou cirurgia. Seis doentes (6,3%) realizaram uma terceira CAAF – 4 foram benignas e 2 não diagnósticas. Dos 95 doentes com diagnóstico de ASI/LFSI, 38 (40%) foram submetidos a cirurgia e 7 (18,4%) tiveram diagnóstico histológico maligno. A taxa de malignidade nos 95 doentes com resultado citológico de LFSI foi de 7,4%, mas de 18,4% nos operados.

Apesar de nesta categoria a recomendação ser a repetição da CAAF, sugerimos que o seguimento destes doentes seja individualizado e discutido em equipa multidisciplinar. A combinação da suspeita clínica, as características ecográficas e os testes moleculares podem auxiliar esta decisão.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follow up of follicular lesion of undetermined significance in thyroid nodules fine needle aspiration cytology

A B S T R A C T

The «Atypia of Undetermined Significance/Follicular lesion of Undetermined Significance» (AUS/FLUS) category of the Bethesda Classification for thyroid nodules fine needle aspiration cytology (FNAC) is reserved for specimens that contain cells with architectural and/or nuclear atypia that is not sufficient to be classified as suspicious or malignant. Our objective is to report our experience in the follow-up and outcome of patients with AUS/FLUS in thyroid nodules FNAC.

From 1529 patients with 1838 thyroid nodules, 11,4% of the nodules were diagnosed as AUS/FLUS. From 111 patients with AUS/FLUS, we analyzed 95, 88 females and 7 males.

Keywords:

Thyroid nodules

Fine needle aspiration cytology

Follicular lesion of Undetermined

Significance

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: catarinasenra@gmail.com (C. Moniz).

Twenty-six patients (27.4%) had directly neck surgery and five (19.2%) had malignant nodules. Fifty-one patients (53.7%) repeated FNAC. On the second FNAC, 17 (33.3%) nodules were benign, 22 (43.1%) were AUS/FLUS, 11 (21.6%) were non-diagnostic and 1 (1.9%) was malignant. From the patients submitted to a second FNAC, 12 undergone to surgery: eight with AUS/FLUS, two non-diagnostic, one benign and one malignant. The histology revealed that two nodules were malignant. Eighteen patients (18.9%) did only clinical follow up without repeating FNAC or surgery. Six patients (6.3%) repeated FNAC a third time: four nodules were benign and two non-diagnostic.

Among the 95 patients with AUS/FLUS, 38 (40%) were submitted to neck surgery and seven (18.4%) had a malignant diagnosis. The malignancy rate in the 95 patients with AUS/FLUS was 7.4%, but 18.4% in the patients who did surgery.

In this category the recommendation is to repeat the FNAC rather than excision. We suggest the follow up of these patients should be individualized and discussed in multidisciplinary teams. The combination of clinical suspicion, ultrasound characteristics and molecular tests could help in this decision.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os nódulos tiroideus são um achado clínico comum, com uma prevalência estimada à palpação de 3-7%¹. O risco de malignidade num doente eutiroideu com um nódulo único estima-se que seja entre 5-10%, com uma variação de 3,9-29%². A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos nódulos tiroideus é o procedimento de eleição na abordagem diagnóstica desta patologia³ e na estratificação do risco de malignidade⁴. O objetivo da CAAF é identificar quer a patologia benigna, que deve manter vigilância, quer a patologia suspeita ou maligna⁵. A CAAF, realizada por um técnico experiente, tem uma sensibilidade de 83% (65-98) e uma especificidade de 92% (72-100)¹.

A classificação de Bethesda para a citologia dos nódulos da tiroideia uniformizou os resultados da CAAF em 6 categorias diagnósticas e tornou-se no modo de comunicação aceite entre as várias especialidades em contacto com a patologia nodular da tiroideia⁶. A terceira categoria desta classificação, denominada de atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI), está reservada para as amostras que contenham células (foliculares, linfóides ou outras) com atipia nuclear ou de arquitetura que não é suficiente para serem classificadas como suspeita para neoplasia folicular, suspeito para malignidade ou maligno⁷. De acordo com Bethesda, o risco de malignidade desta categoria é entre 5-15%⁷. Tem-se demonstrado a categoria mais controversa da classificação de Bethesda⁸. Segundo a referida classificação, esta categoria deve ser de último recurso e não usada indiscriminadamente. É aconselhado que o número de resultados citológicos classificados como ASI/LFSI não ultrapasse os 7%. A atuação proposta aquando deste diagnóstico é a repetição da CAAF passados 3-6 meses, com posterior cirurgia caso o resultado seja novamente de ASI/LFSI⁷. Repetir a CAAF antes de 3 meses pode aumentar a probabilidade de haver atipia reparadora das células foliculares aumentando o número resultados malignos falsos positivos⁹. Na literatura, a taxa de malignidade das ASI/LFSI após excisão cirúrgica varia entre 6-48%⁴.

O nosso objetivo é transmitir a experiência do nosso centro sobre o seguimento dos doentes cujo diagnóstico citológico foi de ASI/LFSI.

Métodos

Efetuámos uma análise retrospectiva das CAAF realizadas no nosso centro de janeiro a dezembro de 2012. As CAAF foram realizadas com uma agulha de 25-gauge, por um endocrinologista ou radiologista, com orientação ecográfica.

Dos 1.529 doentes, com 1.838 nódulos, que realizaram CAAF ecoguiada, selecionámos os que obtiveram resultado citológico de ASI/LFSI de acordo com a classificação de Bethesda. Obtivemos um total de 111 doentes. Destes, excluímos 3 doentes que abandonaram seguimento e não foi possível contactar, 4 que aguardavam repetição de CAAF e 9 que aguardavam cirurgia. Assim, analisámos um total de 95 doentes.

Na análise estatística dos dados usámos o SPSS versão 20. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado. A significância estatística foi aceite para um $p < 0,05$.

Resultados

No total, 11,4% de todas as CAAF tiveram diagnóstico de ASI/LFSI. Dos 95 doentes, 88 (92,6%) eram do sexo feminino e 7 (7,4%) eram do sexo masculino. A idade média foi $63,6 \pm 13,3$ anos. Setenta e sete doentes (81%) tinham bócio multinodular e 18 (19%) um nódulo único. A dimensão média dos nódulos foi $22,95 \pm 9,7$ mm. O diâmetro mínimo foi 10 mm e o máximo 51 mm. Desta amostra, 27,4% (26/95) dos doentes foram encaminhados para cirurgia, 53,5% (51/95) repetiram a CAAF e 18,9% (18/95) mantiveram-se em vigilância (fig. 1). As dimensões médias dos nódulos nestes subgrupos foram 25,1, 23,9 e 20,6 mm, respetivamente.

Vinte e seis doentes (27,4%) foram encaminhados diretamente para cirurgia. Os motivos da decisão cirúrgica foram: nódulo com dimensões superiores a 40 mm em 5 doentes; nódulo com crescimento rápido em 3 doentes; bócio com sintomas compressivos em 2 doentes; sugestão do citologista para caracterização histológica do nódulo em 6 doentes; características ecográficas suspeitas em 3 situações; e preferência do doente em 3 casos. O resultado histológico foi maligno em 5 (19,2%): 3 com carcinoma papilar e 2 com carcinoma papilar variante folicular. Em 21 (80,8%) doentes a histologia do nódulo puncionado foi benigna: 17 com hiperplasia nodular, 2 com adenoma folicular e 2 com tiroidite linfocítica. O carcinoma papilar incidental foi um achado em 3 (11,5%) casos.

Cinquenta e um (53,5%) doentes repetiram a CAAF (fig. 1). Na segunda citologia, 43,1% (22) dos resultados foram de ASI/LFSI, 33,3% (17) foram benignos, 21,6% (11) foram não diagnósticos e 1,9% (1) foram malignos. Dos doentes que repetiram a citologia, 12 foram encaminhados para cirurgia: 8 com diagnóstico de LFSI, 2 com citologias não diagnósticas, um com carcinoma papilar e um com um nódulo benigno com 51 mm de diâmetro. A histologia do nódulo foi benigna em 10 doentes e maligna (carcinoma papilar) em 2. Foram registados 3 carcinomas papilares incidentais.

Seis doentes repetiram pela terceira vez a CAAF, 4 foram benignas e 2 não diagnósticas (fig. 1).

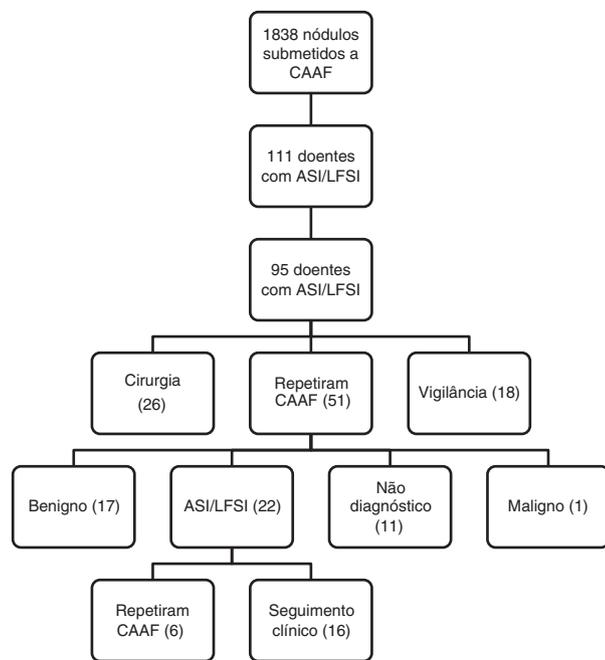


Figura 1. Fluxograma do seguimento de doentes com nódulos tiroideus com diagnóstico citológico de ASI/LFSI.

Dezoito doentes (18,9%) mantiveram seguimento clínico e imagiológico: 11 por rejeitarem a repetição da citologia, 3 por não terem condições cirúrgicas e 4 por não lhes ter sido proposta repetição da citologia ou cirurgia.

No total, dos 95 doentes com diagnóstico de LFSI, 38 (40%) foram submetidos a cirurgia. Destes, 7 (18,4%) tiveram diagnóstico histológico de malignidade (tabela 1). Os nódulos malignos tinham em média $26,9 \pm 14,8$ mm de diâmetro, tendo 48 mm o maior nódulo e 14 mm o menor. Ecograficamente eram todos hipocogênicos e 2 eram heterogêneos.

A taxa de malignidade, até à data da recolha dos dados, nos 95 doentes com resultado citológico de LFSI foi de 7,4%, mas de 18,4% nos 38 doentes operados.

A taxa de malignidade nos doentes operados foi de 16,7% nos que repetiram a CAAF e de 19,2% nos que não repetiram a CAAF.

No total registaram-se 6 carcinomas incidentais.

Discussão

A classificação de Bethesda para as citologias dos nódulos tiroideus veio facilitar a uniformização dos relatórios das mesmas, bem como estratificar o risco de cada lesão de forma mais clara¹⁰. Contudo, na Categoria III desta classificação, nem a percentagem das lesões assim classificadas nem o risco associado se encontram

Tabela 1
Resultados histológicos de todos os doentes submetidos a cirurgia na nossa série

Histologia	
Maligno	7
Carcinoma papilar	5
Carcinoma papilar variante folicular	2
Benigno	31
Hiperplasia nodular	21
Hiperplasia folicular	1
Adenoma de células de Hurthle	2
Adenoma folicular	4
Tiroidite linfocítica crónica	3
Carcinoma papilar incidental	6

totalmente clarificados. Apesar da classificação de Bethesda propor que o uso da Categoria III não deva exceder 7% do total de citologias observadas e que o risco de malignidade seja entre 5-15%, séries recentes não o têm demonstrado. Assim, a percentagem de citologias classificadas de ASI/LFSI na nossa série, 11,4%, é concordante com outras séries publicadas, com taxas entre 3-18%⁴. Esta variabilidade entre centros pode justificar-se quer pela variabilidade entre os diferentes observadores quer por diferenças técnicas⁸. Na realidade, a subjetividade desta categoria diagnóstica é provavelmente o fator principal para estas diferenças. Outra razão possível é a aplicação de diferentes métodos de preparação das amostras¹¹. Fatores de confundimento podem advir da realização do esfregaço, incluindo formação de coágulos e de artefactos na secagem ou fixação. Uma vez que os artefactos são removidos nas preparações em meio líquido, a utilização deste meio poderá resultar numa menor taxa de ASI/LFSI⁴.

No algoritmo proposto pela classificação de Bethesda o seguimento dos doentes com LFSI/ASI é a repetição da CAAF 3-6 meses após a primeira CAAF, com indicação para resseção cirúrgica no caso de o resultado ser sobreponível^{7,12}. Na nossa série, a maioria dos doentes, 53,5%, repetiu a CAAF, sendo a maioria dos resultados da repetição, 43,1% (22 doentes), concordante com a citologia anterior. O risco de malignidade para um nódulo com diagnóstico de ASI/LFSI foi de 18,4% (7/38) nos doentes submetidos a cirurgia e de 7,4% (7/95) quando incluídos todos os doentes. Estes resultados são semelhantes aos de outras séries, em que a taxa de malignidade registada foi entre 5-27% na totalidade dos doentes e entre 17-48% nos doentes operados⁴.

Nos doentes que foram diretamente submetidos a cirurgia sem repetição de CAAF, a taxa de malignidade (19,2%) foi superior à dos doentes operados após repetição da CAAF (16,7%). Este facto justifica-se por um viés de seleção para um maior risco de malignidade decorrente dos fatores clínicos, citológicos e imagiológicos, que conduziram os doentes prontamente para a cirurgia.

Um dos benefícios da repetição da CAAF após um diagnóstico inicial de ASI/LFSI é evitar uma cirurgia desnecessária nos doentes cujo segundo resultado de CAAF seja benigno. A repetição foi a escolha preferencial nesta série, com diagnóstico de benignidade na segunda CAAF em 33,3% dos doentes. Contudo, foi demonstrado por Renshaw que nódulos com resultados citológicos de atipia e posteriormente de benignidade têm um risco de malignidade de 16%, o que é significativamente superior aos nódulos apenas com diagnóstico de benignidade, cujo risco é de 1,7%, e inferior aos nódulos classificados como LFSI/ASI, com risco de 24,5%¹³. Estes resultados levam-nos a questionar se doentes com um primeiro diagnóstico de ASI/LFSI devam ser seguidos da mesma forma que os doentes com um primeiro diagnóstico de benignidade.

Vários grupos têm defendido a divisão da Categoria III em 2 subcategorias: ASI e LFSI¹⁴⁻¹⁶. A subcategoria ASI incluindo os casos de atipia nuclear, mas com alterações insuficientes para serem consideradas suspeitas para malignidade. Por outro lado, na categoria LFSI os casos com atipia da arquitetura celular, contudo, insuficiente para ser classificada como suspeita para neoplasia folicular¹⁴. Estes grupos têm demonstrado que o risco de malignidade é superior para os casos classificados como ASI. Nas séries referidas, a taxa de malignidade variou entre 42-52,7% nos casos de ASI e entre 6,8-27% nos casos de LFSI¹⁴⁻¹⁶. Dado estes resultados, a subdivisão desta categoria poderá ser uma mais-valia na decisão clínica e no seguimento destes doentes.

Os testes moleculares têm surgido como um complemento diagnóstico nos nódulos com dimensões superiores a um centímetro e com diagnóstico de ASI/LFSI. Estes testes apenas estão recomendados caso o seu resultado altere a decisão de realizar uma cirurgia ou a extensão da mesma¹⁷. Estão disponíveis 2 tipos de testes: os de inclusão e os de exclusão. Os testes de inclusão detetam a presença de mutações pontuais (BRAFV600E ou RAS) ou rearranjos

de genes (RET/PTC, PAX8/PPAR γ) que demonstraram capacidade na previsão de malignidade. Os testes de exclusão recorrem a propriedades de expressão genética (expressão de RNA) que têm a capacidade de definir um processo como benigno¹⁷. Os estudos realizados têm demonstrado que os testes moleculares de inclusão têm elevada especificidade, muito perto de 100%, contudo, com uma sensibilidade mais limitada, entre 59,3-71%^{14,18,19}. Neste sentido, a presença de um teste de inclusão positivo permite-nos, com segurança, encaminhar um doente para a cirurgia, contudo, um teste negativo não nos permite excluir a presença de lesão neoplásica. Nestas situações é necessário conjugar o juízo clínico, bem como as características ecográficas e citológicas para tomar a decisão mais apropriada a cada caso.

A Categoria de ASI/LFSI tem demonstrado heterogeneidade entre os diferentes centros tanto na sua prevalência como na taxa de malignidade. A maioria dos centros reporta um número de citologias classificadas como ASI/LFSI superior ao recomendado pela classificação de Bethesda, bem como uma taxa de malignidade mais elevada. Assim, são necessários mais estudos com o intuito de clarificar a real taxa de malignidade destas lesões, nomeadamente com a caracterização histológica de todos os nódulos. Por outro lado, a subdivisão desta categoria parece ser uma das formas de atenuar esta heterogeneidade. É igualmente importante esclarecer se doentes com um resultado citológico de benignidade após um primeiro diagnóstico de ASI/LFSI têm o mesmo risco que doentes apenas com um diagnóstico benigno.

Apesar de nesta categoria a recomendação ser a repetição da CAAF, sugerimos que o seguimento destes doentes seja individualizado e discutido em equipa multidisciplinar. O facto de termos verificado uma percentagem de malignidade de 19,2% nos doentes operados logo após uma primeira CAAF com diagnóstico de ASI/LFSI e sabendo que estes doentes foram encaminhados para a cirurgia por fatores de risco clínico e imagiológicos, suporta esta necessidade de individualizar a decisão. A combinação da suspeita clínica, as características ecográficas e os testes moleculares devem ser tidos em conta aquando da decisão.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Gharib H, Papini E, Ralf P, Duick DS, Valcavi R, Laszlo H, American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines For Clinical Practice for The Diagnosis and management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16.
- Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2005.
- Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology.* 2013.
- VanderLaan Pa, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: Should repeated fna be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011.
- Sofferan R, Ahuja AT. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q.* London: Springer; 2012.
- Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014.
- Cibas ES, Ali S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65.
- Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Tötsch M, Vielh P. The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: From theory to practice in Europe. *Acta Cytol.* 2011.
- Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia M, Barbesino G, Ross DS, et al. Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):1-13.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012.
- Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2013.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009.
- Renshaw AA. Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration? *Am J Clin Pathol.* 2010.
- Hyeon J, Ahn S, Shin JH, Oh YL. The prediction of malignant risk in the category «atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance» of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol.* 2014.
- Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A, et al. Subclassification of the «grey zone» of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res.* 2011.
- Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of «atypia of undetermined significance». *Acta Cytol.* 2011; 518-25.
- Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA. AACE/ACE Disease State Commentary: Molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract.* 2014.
- Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, Lebeau SO, Hodak SP. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of «Follicular Lesion of Undetermined Significance /Atypia of Undetermined Significance». *Cancer Cytopathol.* 2010;18:17-23.
- Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta Cytol.* 2011:570-5.



Artigo original

Avaliação da citologia aspirativa da tiroide num serviço hospitalar – Resultados a 10 anos



Mafalda Marcelino*, João Silva, Saudade André, Luisa Figueiredo, Carlos Lopes, Dolores Passos, Luís Lopes, Pedro Campos e Joao Jácome de Castro

Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de novembro de 2013

Aceite a 30 de outubro de 2015

On-line a 14 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Citologia aspirativa de agulha fina

Biópsia

Tiroide

Especificidade

Sensibilidade

Citologia

R E S U M O

Introdução: A citologia aspirativa de agulha fina (CAAF) tem um papel essencial na avaliação da doença nodular da tiroide. Permite não só reduzir o número de cirurgias desnecessárias em nódulos benignos, como possibilita o planeamento de uma abordagem cirúrgica adequada em doentes com doença maligna. No nosso serviço realizaram-se 2.124 CAAF no período de 10 anos, sendo que, atualmente, são todas ecoguiadas.

Objetivo: Avaliar a acuidade diagnóstica da CAAF num serviço hospitalar.

Métodos: Avaliaram-se, retrospectivamente, 204 processos dos doentes submetidos a citologia e, posteriormente, a cirurgia tiroideia, num período de 10 anos (2001–2010). Com base na correlação cito-histológica, foi realizada uma análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. Resultados com um nível de significância $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: O resultado citológico de benignidade verificou-se em 78% dos casos. Dos 22% restantes, 8,8% eram carcinomas e 13,2% eram tumores foliculares. O diagnóstico histológico foi de benignidade em 86,3% dos casos e de malignidade em 13,7%, dos quais 11,7% carcinomas papilares. No estudo da correlação cito-histológica, verificou-se 79,4% de verdadeiros negativos, 15,7% de verdadeiros positivos, 3,4% de falsos negativos e 1,5% de falsos positivos. Dos casos falsos-negativos, 86% estiveram associados a nódulos de grandes dimensões (> 45 mm). A CAAF realizada no nosso serviço apresenta uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%. Na amostra estudada, não existiram casos não diagnósticos.

Conclusão: A CAAF realizada no nosso serviço tem uma elevada especificidade e sensibilidade, com resultados semelhantes aos publicados na literatura internacional de referência.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fine needle aspiration biopsy in thyroid nodular disease: 10 years of experience in a hospital department

A B S T R A C T

Introduction: Fine needle aspiration biopsy (FNAB) plays an essential role in the evaluation of thyroid nodular disease (TND). It reduces the rate of unnecessary thyroid surgery for patients with benign nodules, and allows the choice of the appropriate surgery. In our department, 2124 FNAB were performed in 10 years. Nowadays, they are all ultrasound guided (UGFNAB).

Objective: To access the accuracy of FNAB in our hospital.

Methods: Retrospective study of 204 patients' medical files who underwent FNAB and who were submitted to surgery, between 2001 and 2010. Based on cytohistologic correlation, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of FNAB were calculated. A p-value $< 5\%$ was considered statistically significant.

Keywords:

Fine needle aspiration biopsy

Thyroid biopsy

Specificity

Sensitivity

Cytology

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marcelino.mafalda@gmail.com (M. Marcelino).

Results: Cytological results were benign in 78% of the cases. From the remaining, 8.8% were malignant and 13.2% were follicular neoplasms. Histological results were benign in 86.3% and malignant in 13.7%, being 11.7% papillary carcinomas. After the evaluation of cytohistologic correlation, there were 79.4% of true-negatives, 15.7% of true-positives, 3.4% of false-negatives and 1.5% of false-positives. Eighty six percent of false-negative results correlate with large nodules (>45 mm). The sensitivity was 95.9% and the specificity was 91.4%. There were no unsatisfactory samples.

Discussion: The results show a good accuracy of FNA in our hospital, with a high sensibility and specificity. Our results are similar to the published data.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os nódulos da tiroide são um achado clínico frequente, com uma prevalência estimada de nódulos palpáveis entre 3-7%. Esta prevalência aumenta drasticamente quando se consideram os nódulos detetados por ecografia, atingindo valores entre 20-76% na população geral. Os nódulos na tiroide são mais frequentes no sexo feminino, em idades avançadas, regiões iodo-carenciadas e em indivíduos com história de exposição a radiação¹.

A história clínica, o exame físico, a ecografia tiroideia, o doseamento de tirotropina (TSH) e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) são a base de avaliação da doença nodular da tiroide².

A citologia aspirativa tem um papel essencial na avaliação de doentes com doença nodular da tiroide. Permite não só reduzir o número de cirurgias desnecessárias em nódulos benignos, como possibilita também o planeamento de uma abordagem cirúrgica adequada, em doentes com doença maligna ou benigna. Antes do uso corrente da citologia aspirativa da tiroide, a percentagem de doença maligna nos nódulos ressecados era de aproximadamente 14%. Com a prática habitual deste exame, mais de 50% dos nódulos ressecados são malignos³.

A citologia aspirativa da tiroide superou todas as outras técnicas de diagnóstico do cancro da tiroide, com taxas de sensibilidade e especificidade superiores a 90%, em populações iodo-suficientes⁴. A técnica é de fácil execução, segura, com poucas complicações associadas e bem tolerada pelo paciente.

O fator essencial na avaliação da acuidade diagnóstica da CAAF é a experiência dos profissionais que a executam^{5,6}. Para efeitos de apreciação da experiência dos centros envolvidos em CAAF da tiroide, Ljung et al. reconheceram a dificuldade em estabelecer consenso quanto a números mínimos na realização da técnica, enfatizando como alternativa a avaliação dos resultados obtidos, nomeadamente a existência de, pelo menos, 90% de amostras diagnósticas⁶.

A CAAF da tiroide guiada por ecografia contribuiu também para a redução do número de falsos-negativos e de amostras não diagnósticas, aumentando a acuidade diagnóstica deste procedimento. É especialmente recomendada em nódulos não palpáveis, bócios multinodulares (BMN), doentes obesos ou com intensa musculatura cervical, bem como na avaliação de lesões quísticas ou mistas⁴.

Segundo as últimas recomendações conjuntas da Associação Americana de Endocrinologistas (AAE) e da Associação Europeia da Tiroide (ETA), a CAAF está indicada em:

1. Nódulos > 1 cm, sólidos e hipoecóicos na ecografia;
2. Nódulos de qualquer tamanho, com sinais sugestivos de expansão extracapsular ou metastização ganglionar cervical;
3. Nódulos de qualquer tamanho em doentes com: história de irradiação do pescoço, familiares de 1.º grau com história de carcinoma papilar da tiroide (CPT), carcinoma medular da tiroide

(CMT) ou de MEN2, história pessoal de cirurgia anterior a neoplasia da tiroide ou aumento dos níveis de calcitonina;

4. Nódulos < 1 cm, se associados a achados ecográficos sugestivos de malignidade¹.

Dentro da patologia benigna, a cirurgia deve ser considerada em nódulos com dimensões superiores a 4 cm, sobretudo em populações jovens, uma vez que estes nódulos podem ser constituídos por várias populações de células, tornando a CAAF menos fidedigna. Nódulos que apresentem um crescimento suspeito ou que sejam mergulhantes (com incapacidade de realização de CAAF) poderão também ter indicação cirúrgica.

Em relação aos micronódulos (nódulos inferiores a 1 cm), achados incidentalmente durante a ecografia, a CAAF não está indicada, exceto situações ecograficamente suspeitas de carcinoma. Nesta altura, recomenda-se uma citologia guiada por ecografia, dada a sua maior acuidade diagnóstica⁴.

O serviço de endocrinologia do Hospital das Forças Armadas trabalha, há mais de 10 anos, em colaboração estreita com os serviços de imagiologia e anatomia patológica, com referência a profissionais com experiência na realização e análise da CAAF.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a sensibilidade e especificidade da citologia aspirativa ecoguiada e não ecoguiada no nosso serviço.

Métodos

Entre janeiro de 2001 e dezembro de 2010, realizámos no nosso serviço 2.124 citologias aspirativas da tiroide, 60% das quais ecoguiadas. Neste período de tempo, foram submetidos a cirurgia da tiroide 204 doentes. Analisámos estes 204 processos para avaliação da correlação cito-histológica.

Relativamente à avaliação citológica, foram consideradas amostras satisfatórias quando existiam, pelo menos, 5-6 grupos de 10-15 células bem preservadas⁴.

Foram consideradas como categorias diagnósticas as recentemente publicadas pelo sistema de Bethesda³. Contudo, dado o facto de se tratar de um trabalho retrospectivo, com sistemas de classificação diferentes no antecedente, teve que se fazer uma adaptação com agrupamento de algumas das categorias diagnósticas, considerando para cada grupo riscos semelhantes de malignidade. Neste contexto, foram unificadas as categorias de «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular», num grupo designado de Tumores Foliculares, e as categorias de «suspeita de malignidade» e «maligno», num grupo denominado de Maligno.

Para a determinação da sensibilidade e especificidade, identificámos os verdadeiros positivos (número total de indivíduos com doença que tinham resultado positivo no teste), falsos negativos (número total de indivíduos com doença que tinham resultado negativo no teste), falsos positivos (número total de indivíduos sem a doença que tinham resultado positivo no teste), verdadeiros

Tabela 1
Resultados da correlação cito-histológica

Histologia	Citologia			Total
	Benigno	Maligno ^a	Tumor folicular ^b	
Hiperplasia nodular	140	0	9	149
Adenoma folicular (inclui células Hurthle)	11	3	13	27
Carcinoma papilar	6	11	2	19
Microcarcinomas papilares	2	2	1	5
Carcinoma folicular	0	1	1	2
Carcinoma medular	0	1	0	1
Linfoma	0	0	1	1
Total	159	18	27	204

^a Inclui: «suspeita de malignidade» e «maligno» do sistema Bethesda.

^b Inclui: «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular» do sistema Bethesda.

Tabela 2
Descrição dos casos de falsos negativos (n = 7)

Falsos negativos (N.º casos)	Citologia	Histologia	Dimensões
1	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar em Adenoma folicular	45 mm
1	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar (associada a nódulos de hiperplasia folicular, ocupando-os parcialmente)	70 mm
1	Tumor células Hurthle	Linfoma	31 mm
4	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar	30, 40, 45 e 50 mm

negativos (número total de indivíduos sem doença e que tinham resultado negativo no teste), valor de sensibilidade (que expressa a proporção de indivíduos com a doença que são corretamente identificados pelo teste), valor de especificidade (que identifica a proporção de indivíduos sem a doença corretamente identificados pelo teste); e, ainda, valor preditivo positivo (probabilidade de um caso identificado pelo teste ser efetivamente positivo) e valor preditivo negativo (probabilidade de um resultado negativo obtido no teste ser efetivamente negativo). Estimámos os intervalos de confiança a 95% para os valores obtidos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Nesta determinação, na avaliação de categorias indeterminadas como a «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular», foram considerados verdadeiros positivos os casos com histologias de lesão benigna ou de carcinoma folicular, por serem ambos resultados possíveis para as citologias referenciadas.

A análise de sensibilidade e especificidade foi realizada para os resultados globais obtidos e replicada para os valores de citologia ecoguiada e não ecoguiada. Analisámos ainda a sensibilidade e especificidade desta técnica para nódulos com mais ou menos de 4 cm. Os valores foram comparados entre grupos através de um teste para comparação de proporções.

Todos os resultados com um nível de significância inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 15.0.

Resultados

Duma avaliação sumária, relativa às 2.124 citologias à tiroide realizadas durante os 10 anos de estudo, verificou-se que, destas, 91,3% foram benignas, 4,4% foram sugestivas de tumor folicular (incluindo categorias «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular»), 2,2% foram malignas (incluindo categorias «suspeita de malignidade» e «maligno») e 2,1% foram não diagnósticas ou insatisfatórias.

Nos 204 casos analisados (submetidos a cirurgia), os nódulos operados tinham dimensões entre 6-70 mm, com um tamanho médio de 36 mm.

Relativamente aos resultados citológicos desta amostra, verificámos que 78% das citologias eram benignas, 13,2% eram tumores

foliculares (incluindo tumor de células de Hurthle) e 8,8% eram malignas (todas de carcinoma papilar). Na amostra estudada, não existiram casos não diagnósticos.

Dos resultados histológicos, 86,3% foram benignos, sendo o diagnóstico histológico mais prevalente a hiperplasia nodular (73% dos casos). Verificou-se ainda a existência de 13,3% de adenomas foliculares (incluindo adenomas de células de Hurthle).

Confirmámos malignidade em 13,7% dos casos, sendo que 11,7% eram carcinomas papilares (dos quais, 2,5% microcarcinomas); 1%, carcinomas foliculares; 0,5%, linfomas, e 0,5%, carcinomas medulares.

Relativamente às citologias de tumor folicular, verificámos que 81,5% corresponderam a histologias benignas, estando as restantes 18,5% associadas a malignidade.

No estudo da relação cito-histológica, verificámos que 79,4% eram verdadeiros negativos, 15,7% verdadeiros positivos, 3,4% falsos negativos e 1,5% falsos positivos (tabela 1).

Os falsos negativos corresponderam a 7 casos, dos quais 5 eram nódulos com dimensões superiores a 40 mm. Relativamente aos seus resultados histológicos, 6 corresponderam a carcinomas papilares e um caso a um linfoma (tabela 2). Os microcarcinomas não foram considerados como falsos negativos, uma vez que foram achados em peças histológicas em que outros nódulos dominantes benignos tinham sido estudados. Do estudo da nossa amostra, foram confirmados 3 casos de falsos positivos, cujas citologias eram de carcinoma papilar e as histologias de adenoma folicular (tabela 1).

Desta análise, verificámos que a citologia realizada no nosso hospital apresenta uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%, com um valor preditivo positivo de 82,1% e um valor preditivo negativo de 98,1%.

Quando comparada a citologia ecoguiada com a citologia não ecoguiada (tabela 3), verificámos que a primeira teve maior sensibilidade, mas menor especificidade (sensibilidade de 100 e 64,7%, respetivamente; especificidade de 88,9 e 100% respetivamente). A diferença entre a especificidade e sensibilidade dos 2 tipos de citologias foi estatisticamente significativa ($p=0,020$ e $p=0,014$ respetivamente).

Relativamente à análise da acuidade diagnóstica da CAAF tendo em conta o tamanho dos nódulos, verificámos que a citologia em

Tabela 3

Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) no total das citologias, das citologias ecoguiadas e das citologias não ecoguiadas

Citologias	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Totais (n = 204)	95,9	91,4	82,1	98,1
Ecoguiadas (n = 45)	100	88,9	88,9	100
Não ecoguiadas (n = 104)	64,7	100	100	93,5

O número (n) de ecografias ecoguiadas e não ecoguiadas é apenas uma amostra da população total, fruto da limitação dos estudos retrospectivos, em que os parâmetros avaliados nem sempre estavam explícitos nos processos analisados.

Tabela 4

Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) no total das citologias e em citologias de nódulos maiores ou menores de 4 cm de diâmetro

Citologias	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Totais (n = 204)	95,9	91,4	82,1	98,1
Nódulos > 4 cm (n = 48)	33,3	100	100	91,3
Nódulos < 4 cm (n = 48)	100	90,3	85,0	100

O número (n) de nódulos maiores e menores de 4 cm é apenas uma amostra da população total, fruto da limitação dos estudos retrospectivos, em que os parâmetros avaliados nem sempre estavam explícitos nos processos analisados.

nódulos maiores que 40 mm teve uma sensibilidade de 33,3% e uma especificidade de 100%. Para nódulos inferiores a 40 mm, verificamos uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 90,3% (tabela 4). A diferença entre a sensibilidade destes 2 grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$). O mesmo não se verificou quando comparadas as especificidades ($p = 0,1436$).

Discussão

A distribuição dos resultados citológicos na nossa amostra sobrepõe-se às descritas nas últimas recomendações da doença nodular da tiroide de 2010. Segundo estas, a maioria dos resultados da CAAF (60-80%) são classificados de benignos. Dos restantes, 10-20% são lesões/neoplasias foliculares, 3,5-10% são malignos, 2,5-10% são suspeitos e 10-15% são não-diagnósticos. Os resultados da CAAF são críticos na decisão entre uma abordagem médica ou cirúrgica do nódulo da tiroide¹.

A sensibilidade e especificidade de CAAF realizada por profissionais com experiência são significativamente melhores, quando comparadas com profissionais menos experientes^{7,8}. A citologia aspirativa no nosso serviço tem uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%, o que lhe confere uma boa acuidade diagnóstica. Estes são resultados semelhantes aos publicados pelos centros de referência internacional^{1,9,10}.

A percentagem de falsos negativos (um não diagnóstico de uma lesão maligna) em CAAF não ecoguiadas estão descritas entre 1-11% (média 5%). A verdadeira incidência de malignidade na patologia diagnosticada como benigna é de difícil avaliação, uma vez que a estas situações se associa uma abordagem conservadora. Contudo, com o uso de CAAF ecoguiada, a percentagem de falsos negativos reduziu para 1-2%, reduzindo ainda mais com a repetição deste exame^{1,11}. O mesmo se verificou no nosso estudo, em que houve um maior número de falsos negativos associados à citologia não ecoguiada. Por esta razão, a totalidade das citologias realizadas no nosso serviço são hoje guiadas por ecografia. Um outro fator importante no aumento do número de falsos negativos é o tamanho dos nódulos. Esta relação está já descrita na literatura, nomeadamente num trabalho recentemente publicado por Negro et al., que verificaram que há maior número de falsos negativos em nódulos com dimensões superiores a 3 cm. Neste trabalho, os autores verificaram que 65,7% dos falsos negativos correspondiam a nódulos com dimensões superiores a 3 cm¹². Na nossa população, estes resultados foram ainda mais preponderantes, sendo que 86% dos nossos falsos negativos deram-se em nódulos com dimensões superiores a 40 mm. Nestes casos (nódulos com dimensões superiores a

40 mm), a citologia aspirativa não apresenta igual acuidade diagnóstica, confirmando-se um maior número de falsos negativos, que se traduz numa menor sensibilidade desta técnica. O facto de não haver significado estatístico para a especificidade relaciona-se, provavelmente, com o reduzido tamanho desta amostra.

Um falso positivo implica que não tenha sido detetada malignidade em peças cirúrgicas com citologias malignas. À semelhança da nossa amostra (1,5%), a incidência de falsos-positivos está entre menos de 1 a 7,7% nas séries internacionais. Nestas séries, a maioria dos erros resulta de características morfológicas sobrepostas, alterações degenerativas, amostras inadequadas ou inexperiência do citopatologista. O carcinoma papilar é o diagnóstico falso-positivo mais frequente¹, tal como se verificou na nossa amostra.

Na nossa série, não houve citologias não diagnósticas, embora isso possa estar relacionado com o facto de esta ser apenas uma pequena amostra de todas as citologias realizadas no serviço. Mesmo considerando a amostra total de citologias realizadas (2.124), a percentagem de amostras não diagnósticas (2,1%) é reduzida quando comparada com a descrita na literatura. Sabe-se, contudo, que o número de citologias não diagnósticas diminui substancialmente com a experiência do profissional, sendo que, no nosso centro, todas as citologias são referenciadas para a mesma equipa de imagiologia/anatomopatologia, que executa mais de 200 citologias/ano, frequentemente com verificação microscópica imediata da adequação do material, fatores que contribuem decisivamente para estes resultados.

O diagnóstico de CPT por citologia aspirativa, com base nas alterações nucleares é particularmente fiável, com uma sensibilidade e especificidade que se aproximam dos 100%. Contudo, para as lesões foliculares, a utilidade da citologia é mais baixa, podendo atingir sensibilidade tão baixas quanto 8% (o que se traduz por muitos falsos positivos). A razão, pela qual a CAAF tem mais limitações nas regiões iodo-insuficientes, deve-se a uma incidência de carcinomas foliculares aproximada dos papilares, bem como uma maior prevalência de adenomas foliculares⁴. No nosso estudo, verificamos que 18,5% dos tumores foliculares diagnosticados por citologia se associaram a malignidade, o que é um resultado sobreponível ao descrito na literatura internacional (15-30%)³.

Conclusão

Após análise da correlação cito-histológica, verificamos que a citologia aspirativa da tiroide realizada no nosso serviço tem uma elevada especificidade e sensibilidade, demonstrando a boa acuidade diagnóstica deste exame. Estes resultados justificam o facto

de a citologia aspirativa ser considerada o exame de eleição no estudo da doença nodular, permitindo a escolha de terapêutica e seguimento adequados.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16 Suppl 1:1-43.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11.^ª ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt KK, Davidson B. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: Comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn Cytopathol.* 2006;34(2):97-100.
- Ljung BM, Langer J, Mazzaferri EL, Oertel YC, Wells SA, Waisman J. Training, credentialing and re-credentialing for the performance of a thyroid FNA: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(6):400-6.
- Gursoy A, Anil C, Erismis B, Ayturk S. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Comparison of diagnostic performance of experienced and inexperienced physicians. *Endocr Pract.* 2010;16(6):986-91.
- Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 1989;63(4):718-25.
- Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: Comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid.* 2007;17(12):1269-76.
- Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Hong SW, Choi SH, Son EJ, et al. The role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of «suspicious for papillary thyroid carcinoma». *Thyroid.* 2008;18(5):517-22.
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8(1):15-21.
- Negro R, Piana S, Ferrari M, Ragazzi M, Gardini G, Asioli S, et al. Assessing the risk of false-negative fine-needle aspiration cytology and of incidental cancer in nodular goiter. *Endocr Pract.* 2013;19(3):444-50.



Artigo original

Avaliação da cirurgia da tireoide num serviço hospitalar: resultados a 10 anos



Mafalda Marcelino^{a,*}, João Silva^a, Pedro Campos^b, Dolores Passos^a,
Luis Lopes^a, Carlos Lopes^b e João Jácome de Castro^a

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

^b Cirurgia Geral, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de novembro de 2013

Aceite a 14 de maio de 2015

On-line a 1 de agosto de 2015

Palavras-chave:

Tireoidectomia

Lobectomia

Complicações

Lesão recorrente

Hipoparatiroidismo iatrogénico

R E S U M O

Introdução: A cirurgia da tireoide está atualmente associada a uma baixa morbidade e muito baixa mortalidade. Vários estudos têm descrito a importância do volume de cirurgias na obtenção de melhores resultados, uma vez que a uma maior experiência do cirurgião se associam um menor número de complicações. Em 1997 foi criada no Hospital das Forças Armadas (HFAR) uma equipa multidisciplinar para o tratamento da patologia tiroideia.

Objetivo: Avaliar 10 anos (2001-2010) de experiência de cirurgia da tireoide no HFAR.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos dos doentes submetidos a cirurgia da tireoide de 2001-2010. Foi efetuada uma análise estatística descritiva da informação recolhida.

Resultados: Durante o período estudado foram realizadas 237 cirurgias. A idade média dos doentes incluídos foi de $54,1 \pm 14,7$ anos e 76% eram do sexo feminino. Quanto aos diagnósticos pré-operatórios, 83% dos doentes tinham doença nodular da tireoide (13,8% BMN tóxicos e 12,5% BMN mergulhantes), 7% tinham diagnóstico de carcinoma papilar e 6% de tumor folicular; 4% dos doentes tinham doença de Graves recidivada. Das cirurgias realizadas, 42% foram lobectomias e 58% tireoidectomias totais. Verificaram-se complicações definitivas em 7,5% dos doentes (79% associadas a tireoidectomias totais): lesão do nervo recorrente em 4,6% dos casos e hipoparatiroidismo iatrogénico em 2,9%.

Conclusões: A patologia benigna da tireoide constituiu o principal motivo para cirurgia no nosso hospital. A lobectomia, o procedimento de escolha na doença nodular benigna unilateral, associa-se a um menor número de complicações. O nosso trabalho documenta um número de complicações ligeiramente superiores às descritas pelos grupos de referência na literatura internacional. Não existem, contudo, dados nacionais publicados na literatura indexada.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of thyroid surgery: 10 years of experience in a military hospital

A B S T R A C T

Keywords:

Thyroidectomy

Lobectomy

Complications

Recurrent nerve lesion

Iatrogenic hypoparathyroidism

Introduction: Thyroid surgery is nowadays associated with low morbidity and extremely low mortality. A consistent association has been observed between high surgical volume and better outcomes. Patients who undergo surgery by a skilled surgeon have fewer complications. On the other hand, different surgical techniques have been associated with different outcomes. Since 1997, thyroid diseases are treated in our department by a multidisciplinary team.

Objective: To access the results of thyroid surgery in our hospital, over the last 10 years.

Methods: We studied retrospectively the patient's medical files that underwent thyroid surgery from 2001 to 2010. Statistic tests were used to analyse the different variables.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marcelino.mafalda@gmail.com (M. Marcelino).

Results: A total of 237 patients underwent thyroid surgery over the 10-year study period. The mean age of the patients was 54.1 ± 14.7 years and 76% were females. Pre-operative diagnosis was thyroid nodular disease in 83% (13.8% toxic multinodular goiter and 12.5% substernal goiter), papillary carcinoma in 7% and follicular neoplasm in 6%. 4% of the patients had relapsed Graves' disease. We performed lobectomy in 42% of cases and total thyroidectomy in 58%. 7.5% of patients had permanent complications (total thyroidectomy 79% and lobectomy 21%). Permanent laryngeal recurrent nerve lesions occurred in 4.6% of patients. Permanent hypoparathyroidism occurred in 2.9% of cases, always associated with total thyroidectomy. **Conclusions:** Benign thyroid disease is the main surgical diagnostic indication in our hospital. Lobectomy is associated with fewer complications. Our complications rates are slightly higher than international reference centres.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A cirurgia da tiroide está hoje associada a uma baixa morbidade e a uma rara mortalidade. As principais complicações definitivas associadas à cirurgia da tiroide são o hipoparatiroidismo e a parésia do nervo recorrente que, em centros de elevada diferenciação, ocorrem em cerca de 1 e 2%, respetivamente¹.

Para as diferentes patologias da tiroide são aconselhados determinados procedimentos cirúrgicos². Estas recomendações devem, contudo, ser adequadas e discutidas para cada doente, tendo em conta, não só a patologia, mas as potenciais complicações inerentes a cada um dos procedimentos. A lobectomia não está habitualmente associada a causas de hipoparatiroidismo permanente, mas pode ser responsável por lesão (unilateral) temporária ou definitiva do nervo recorrente em cerca de 3% dos doentes. A tireoidectomia total (TT) ou subtotal pode provocar hipoparatiroidismo temporário em 7-10% dos casos e permanente em 0,5-1% dos doentes e associar-se a lesão permanente do recorrente em cerca de 1-2% dos casos³.

Vários estudos têm demonstrado que centros e cirurgias com maior experiência na técnica cirúrgica obtêm menor número de complicações associadas à cirurgia, menor tempo de internamento⁴ e uma redução dos custos associados ao procedimento⁵⁻⁷. Os números mínimos que distinguem centros de pequena, média ou elevada experiência não estão bem definidos, embora vários trabalhos^{6,7} sejam consensuais e consideram mais de 100 cirurgias/ano um centro de elevado volume. A definição de centro de pequeno volume varia entre menos de 30-50 cirurgias/ano. À semelhança do estudo original de Sosa⁵, Pieracci et al. constataram que existe uma associação dependente entre o volume hospitalar de tireoidectomias, a mortalidade e a morbidade associada às complicações pós-operatórias. Este estudo verificou que doentes submetidos a tireoidectomias subesternais num centro de baixo volume tinham o dobro do risco de ter pelo menos uma complicação pós-operatória e um risco 10 vezes acrescido de mortalidade quando comparado com centros de alto volume⁷. Estes dados favorecem a centralização deste tipo de cirurgias em centros de elevado volume.

No nosso serviço, a patologia tiroideia é abordada por uma equipa multidisciplinar constituída por endocrinologistas, anatomopatologistas, nuclearistas, imagiologistas e uma equipa fixa de 2 cirurgias.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o resultado das cirurgias da tiroide realizadas no nosso hospital, com uma média de 24 cirurgias/ano, relativamente aos diagnósticos, tipos de cirurgia e, sobretudo, às complicações pós-operatórias.

Métodos

Entre o período de janeiro de 2001 e dezembro de 2010 foram realizadas 237 cirurgias à tiroide. Os dados relativos a estes doentes foram analisados retrospectivamente.

Para análise dos diagnósticos pré-operatórios criámos 4 grupos de diagnóstico.

1. Doença nodular da tiroide (DNT).
2. Doença de Graves (DG).
3. Tumores foliculares (TF).
4. Carcinoma tiroideu (CT).

As complicações associadas à cirurgia da tiroide que avaliámos neste estudo foram o hipoparatiroidismo iatrogénico (confirmado em todos os doentes por hipocalcemia associada a níveis baixos de PTH) e a lesão do nervo recorrente (confirmado por avaliação de otorrinolaringologia no pós-operatório dos doentes com queixas de rouquidão/disfonia). O nervo recorrente laríngeo foi, por rotina, identificado em todas as cirurgias à tiroide. Considerámos as complicações definitivas se um ano após a cirurgia os doentes mantivessem hipocalcemia ou disfonia⁸. Complicações transitórias foram as que resolveram no primeiro ano após cirurgia.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, sendo apresentada a média, mediana, desvio padrão (DP), valor máximo e mínimo para variáveis de natureza contínua, frequências absolutas e relativas (%) para as variáveis de natureza categórica.

Foram utilizados testes estatísticos para validar as diferenças encontradas, nomeadamente teste t para amostras independentes quando se testaram diferenças entre variáveis de natureza contínua e teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis de natureza categórica. Todos os resultados com um nível de significância inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 15.0.

Resultados

Dos 237 processos que avaliámos, a idade média dos doentes foi de 54,1 anos (DP 14,7 anos), tendo variado entre um mínimo de 18 e um máximo de 84 anos. Quando distribuídos por classes etárias, 18,5% dos doentes tinham menos de 40 anos, 42% entre 41-60 anos e 39,5% 60 ou mais anos (fig. 1). Na distribuição por sexos, 76% de doentes eram do sexo feminino e 24% do sexo masculino.

Relativamente aos grupos de diagnóstico pré-operatórios, 83% dos doentes tinha DNT, 7% CT, 6% TF e 4% DG (fig. 2).

Não verificámos diferenças estatisticamente significativas na análise do diagnóstico por sexo ($p=0,461$; $p=0,122$). Verificámos que em doentes com idades mais avançadas, a partir dos 40 anos, existia uma maior proporção de casos de bócio multinodular tóxico (BMNT) e de bócio multinodular mergulhante (BMNM), este último sobretudo no grupo etário acima dos 60 anos ($p < 0,001$).

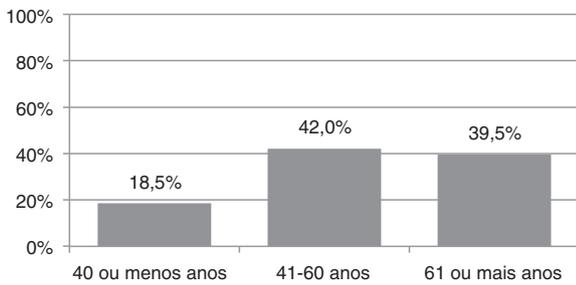


Figura 1. Distribuição da população por grupos etários.

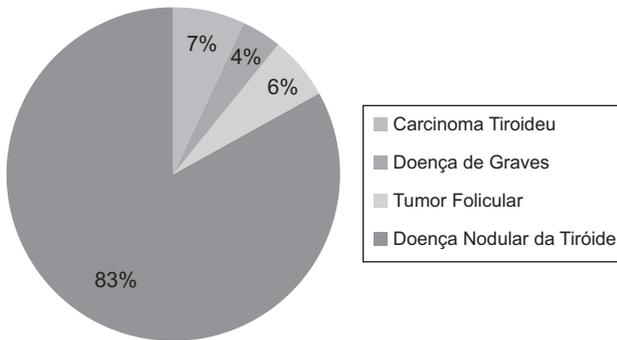


Figura 2. Distribuição por grupo de diagnóstico.

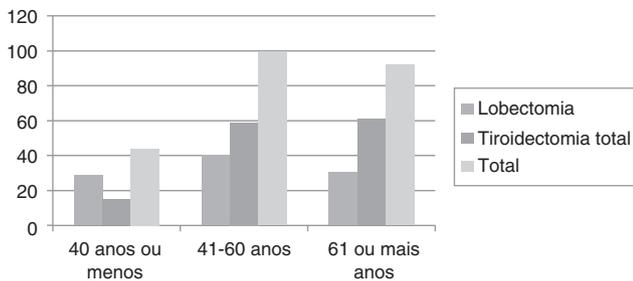


Figura 3. Distribuição do tipo de cirurgia por faixas etárias.

Relativamente às cirurgias realizadas, mais de metade (58%) foram TT. Estas foram realizadas maioritariamente em doentes cuja idade era superior a 60 anos ($p=0,002$) (fig. 3).

Na análise do tipo de cirurgia por diagnóstico verificámos que 90% das lobectomias realizadas corresponderam a diagnósticos de DNT, sendo as restantes 10% relativas a TF. No caso das TT, 78% estiveram relacionadas com diagnóstico de DNT, 11% com CT, 7% com DG e 4% com TF. As diferenças observadas são estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (fig. 4).

Na análise por diagnóstico, foram submetidos a TT a totalidade dos casos com diagnóstico de DG e 94% dos casos de CT (os 6% restantes corresponderam a um microcarcinoma diagnosticado na histologia da peça operatória). Em nenhum dos casos de CT operados foi realizado esvaziamento ganglionar adicionalmente à TT. Mais de metade (54%) dos doentes com DNT foram submetidos a TT. No caso dos TF, a maioria (64%) dos doentes fez lobectomia. Da análise histológica destes doentes (TF) verificámos que 81,5% corresponderam a histologias benignas, estando as restantes 18,5% associadas a malignidade. As diferenças observadas são estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (fig. 5).

Após análise dos resultados verificámos que o risco de ter qualquer complicação após cirurgia foi de 20,4%. Esta taxa total de complicações foi semelhante nos grupos etários ($p=0,492$), mas

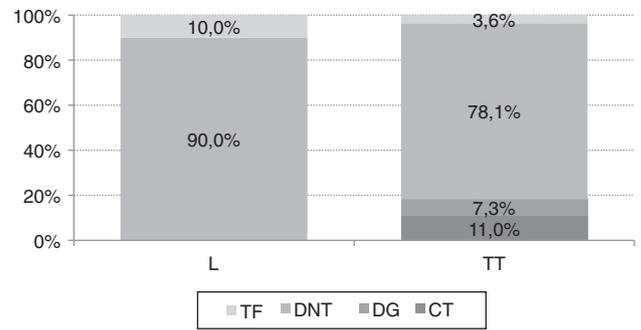


Figura 4. Distribuição dos diagnósticos por tipo de cirurgia. (CT: carcinoma tiroideu; DG: doença de Graves; DNT: doença nodular da tiroide; L: lobectomia; TF: tumor folicular; TT: tiroidectomia total).

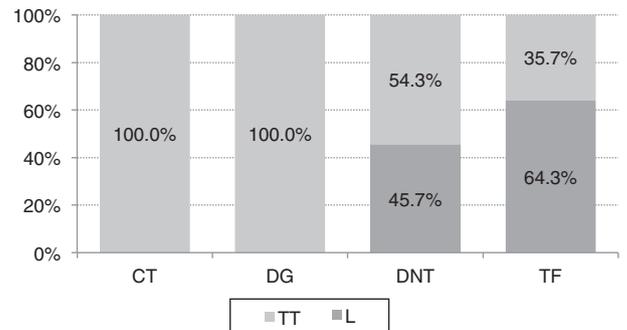


Figura 5. Distribuição dos tipos de cirurgia por diagnóstico. (CT: carcinoma tiroideu; DG: doença de Graves; DNT: doença nodular da tiroide; L: lobectomia; TF: tumor folicular; TT: tiroidectomia total).

significativamente mais elevada nos doentes do sexo feminino (23,6 versus 10,3% no sexo masculino, $p=0,029$).

No total dos doentes avaliados, 14% apresentavam complicações transitórias e 7,5% definitivas. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de complicação transitória ($p=0,518$) e definitiva por grupo etário ($p=0,618$).

Das complicações transitórias, verificámos lesão do nervo recorrente em 8,3% dos doentes e hipoparatiroidismo transitório em 5,8% dos casos (fig. 6). Relativamente à sua frequência por tipo de cirurgia, verificámos que a percentagem de complicações transitórias em lobectomias foi de 6% (6/100) e de 19% nas TT (26/137), diferença estatisticamente significativa ($p=0,004$) (tabela 1).

Relativamente à análise das complicações definitivas verificámos que a lesão definitiva do nervo recorrente ocorreu em 4,6% dos casos e o hipoparatiroidismo definitivo em 2,9% do total de doentes operados (fig. 6). Avaliando as complicações definitivas por tipo de cirurgia, verificámos que a percentagem em lobectomias foi

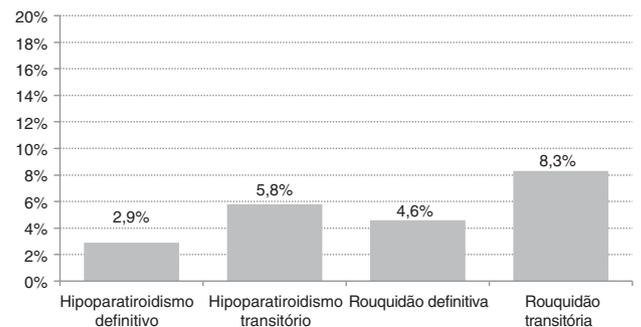


Figura 6. Complicações (% sobre o total de doentes avaliados, n=237).

Tabela 1
Complicações por tipo de cirurgia

	Lobectomia (n = 100) % (n)	Tiroidectomia total (n = 137) % (n)	p
<i>Complicações definitivas</i>	4,0 (4)	11 (15)	0,052
Hipoparatiroidismo iatrogénico	-	7,3 (10)	0,006
Lesão do nervo recorrente	4,0 (4)	5,1 (7)	0,688
<i>Complicações transitórias</i>	6,0 (6)	19,0 (26)	0,004
Hipoparatiroidismo iatrogénico	1,0 (1)	8,0 (11)	0,016
Lesão do nervo recorrente	5,0 (5)	11 (15)	0,104

Tabela 2
Complicações por diagnóstico

	CT (n = 16) % (n)	DG (n = 10) % (n)	DNT (n = 200) % (n)	TF (n = 14) % (n)	p
% Tiroidectomia total	94 (15)	100 (10)	54 (108)	36 (5)	0,001
Taxa complicações	18,8 (3)	50,0 (5)	20,5 (41)	-	0,029
Complicações definitivas	6,3 (1)	10,0 (1)	8,5 (17)	-	0,701
Hipoparatiroidismo iatrogénico	6,3 (1)	10,0 (1)	2,5 (5)	-	0,401
Lesão do nervo recorrente	-	-	5,5 (11)	-	0,511

CT: carcinoma tiroideu; DG: doença de Graves; DNT: doença nodular da tiroide; TF: tumor folicular.

Tabela 3
Comparação das complicações definitivas por tipo de cirurgia com outros estudos publicados

Estudos	n	Tiroidectomia total		Lobectomia	
		Hipoparat.iatrogénico	Lesão recorrente	Hipoparat.iatrogénico	Lesão recorrente
HFAR, 2014	237	7,3%	5,1%	0%	4%
Rosato, 2004 ⁸	14.934	2,2	1,3	0,07	0,6
Duclos 2012 ¹⁰	3.574	2,68	2,08		
Efremidou 2009 ¹⁸	932	0,3	0,2		
Ferraz, 2003 ¹⁷	816	1,6	1,5	0	0,8
Pieracci, 2008 ⁷	372	4,1%	1,6%		
Feldmann, 2008 ¹⁵	231	4-8%	2,6	1,8	1,6
Connolly, 2010 ¹⁶	216	2,6	0,65		

de 4% (4/100) e de 11% nas TT (15/137), diferença que não foi estatisticamente significativa (tabela 1).

Relativamente à análise das complicações por diagnóstico, estas foram mais elevadas nos diagnósticos de DG (embora sem significado estatístico), dado que metade dos casos diagnosticados apresentaram algum tipo de complicação. Não foram registadas complicações para diagnósticos de TF (tabela 2).

Durante o período em estudo, não foi registada mortalidade associada aos procedimentos cirúrgicos efetuados.

Discussão

A maioria da cirurgia tiroideia no nosso hospital foi de etiologia benigna, sendo o diagnóstico mais frequente a doença nodular benigna da tiroide. Os principais motivos de tratamento cirúrgico da DNT são nódulos com dimensões superiores a 4 cm (ou de crescimento suspeito), componente mergulhante (com eventual compressão de estruturas adjacentes) e a hiperfunção. Apesar da lobectomia ser o procedimento de escolha da DNT unilateral com citologia benigna, dada a frequente bilateralidade das lesões, foram preconizadas mais frequentemente TT para este grupo diagnóstico. De acordo com as orientações internacionais², a lobectomia (na ausência de nódulos bilaterais) foi o procedimento de escolha para os TF, já que mais de 80% destas lesões se vieram a confirmar como benignas. A TT foi terapêutica de eleição, para além das situações referidas anteriormente, no tratamento da DG recidivada e na suspeita de patologia maligna.

Apesar de haver uma referenciação de todas as cirurgias da tiroide a uma equipa fixa de 2 cirurgiões, o nosso centro, segundo o exemplo de Pierracci⁷ mantém-se como um centro de baixo volume (<33 cirurgias/ano). Na totalidade da amostra verificaram-se complicações definitivas em 7,5% dos doentes, das quais 79% associadas a TT e 21% a lobectomias. Da totalidade das complicações definitivas (independentemente do tipo de cirurgia) verificou-se lesão do nervo recorrente em 4,6% dos casos e hipoparatiroidismo iatrogénico em 2,9% (fig. 6). De uma análise comparativa detalhada verificou-se que as nossas taxa de complicações definitivas foram discretamente superiores às publicadas na literatura internacional por centros considerados de referência⁷⁻¹⁰ (tabela 3).

Uma das possíveis explicações para a diferença na taxa de complicações pode dever-se ao facto de a maioria dos estudos publicados serem referentes a grandes centros internacionais, de elevado volume. Este facto vem enfatizar a necessidade de conhecer experiências e séries nacionais.

Relativamente às taxas de complicações transitórias, estas são extremamente variáveis na literatura. Dado tratar-se de um estudo retrospectivo, existe a possibilidade da taxa de complicações transitórias estar subavaliada, uma vez que a reavaliação do doente no serviço de endocrinologia era feita por rotina um mês pós-cirurgia, altura em que algumas das complicações transitórias já poderiam estar resolvidas.

Contrariamente ao observado por Sosa et al.¹¹ não verificámos maior número de complicações nas faixas etárias mais avançadas. Apesar de 40% da nossa amostra ter idade superior a 60 anos, não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias

entre grupos etários. Considerando que as comorbidades dos doentes não foram avaliadas neste estudo e que estão também elas associadas, não só à idade, como a um maior número de complicações cirúrgicas, poderia ser este o fator que justificaria a ausência da diferença de complicações entre grupos etários.

Da análise do nosso estudo parece haver uma tendência (sem significado estatístico pelo tamanho reduzido da amostra) para um maior número de casos de hipoparatiroidismo iatrogénico associados a TT por DG. Neste contexto, foram já publicados alguns trabalhos¹²⁻¹⁴ que sugerem uma maior incidência (e de maior gravidade) de hipocalcémias e tetania pós-operatórias em doentes operados por DG.

Conclusão

A cirurgia à tireoide é uma cirurgia segura, associada a uma baixa morbilidade. A abordagem desta patologia em grupos multidisciplinares, como é exemplo o nosso centro, aumenta a experiência dos profissionais envolvidos e melhora a qualidade assistencial.

A relação entre a experiência do cirurgião e o número de complicações está bem descrita na literatura. O nosso centro, embora classificado como baixo volume, mostra-se preocupado com a qualidade e melhoria constante da eficácia e segurança da cirurgia da tireoide, utilizada frequentemente como opção terapêutica da patologia tiroideia.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

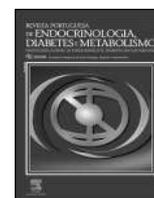
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Yim JH, Carty SE. Thyroid surgery and surgeons: The common interest. *Thyroid*. 2010;20(4):357–8.
2. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010;16 Suppl 1:1–43.
3. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
4. Tuggle CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA. Same-Day Thyroidectomy a review of practice patterns and outcomes for 1,168 procedures in New York state. *Ann Surg Oncol*. 2010.
5. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998;228(3):320–30.
6. Lifante JC, Duclos A, Couray-Targe S, Colin C, Peix JL, Schott AM. Hospital volume influences the choice of operation for thyroid cancer. *Br J Surg*. 2009;96(11):1284–8.
7. Pieracci FM, Fahey TJ 3rd. Effect of hospital volume of thyroidectomies on outcomes following substernal thyroidectomy. *World J Surg*. 2008;32(5):740–6.
8. Rosato L, Avenia N, Bernante P, de Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004;28(3):271–6.
9. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004;240(1):18–25.
10. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: Prospective cross sectional multicentre study. *BMJ*. 2012;344:d8041.
11. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: At what cost? *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):1097–105.
12. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid*. 2010;20(11):1279–83.
13. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133(2):180–5.
14. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gasting I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: Prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*. 2000;24(11):1335–41.
15. Feldmann B, Bacher K, Cordes A, Grussendorf M. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: outcome, follow-up and management of 231 patients treated between 1989 and 2007. In: *Endocrinology ESo*, editor. European Congress of Endocrinology 2008; 03 May 2008–07 May 2008; Berlin, Germany: Endocrine Abstracts 16 OC4.8; 2008.
16. Connolly TM, Watters DA. Monitoring performance in thyroidectomy: Cumulative sum analysis of outcomes. *Thyroid*. 2010;20(4):407–12.
17. Ferraz AR, Cernea CUR, Filho Vjfdaj, Turcano R. Complicações de tireoidectomias. *Revista brasileira de cirurgia de cabeça e pescoço*. 2003;32(3).
18. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: A review of 932 cases. *Can J Surg*. 2009;52(1):39–44.



Artigo original

Importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial de pubarca precoce



Maria Joana Santos^{a,*}, Daniela Amaral^b, Catarina Limbert^b, Rosa Pina^b e Lurdes Lopes^b

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de agosto de 2014

Aceite a 18 de maio de 2015

On-line a 9 de julho de 2015

Palavras-chave:

Hiperplasia congénita da suprarrenal,

forma não clássica

Pubarca precoce

Tetracosactido

Prova de Synacthen

R E S U M O

Introdução: Nos doentes com pubarca precoce, o *gold-standard* para o diagnóstico diferencial entre pubarca precoce idiopática (PPI) e a forma não clássica da hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR-NC) é a prova de Synacthen. Esta permite também estimar a reserva adrenal de cortisol nos doentes com HCSR-NC.

Objetivos: Comparar as características clínicas e perfil hormonal basal dos doentes com pubarca precoce; avaliar a importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial entre PPI e HCSR-NC e na determinação da reserva adrenal de cortisol.

Material e métodos: Estudo transversal de doentes com pubarca precoce que realizaram prova de Synacthen.

Resultados: Foram incluídos 43 doentes, com idade mediana de 7,5 anos (3,5-9,4), sendo 37 (86,0%) do sexo feminino. Na prova de Synacthen, 37 (86,0%) foram classificados como PPI e 6 (14,0%) como HCSR-NC. Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos quanto às características clínicas e doseamentos basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal. A 17-OHP basal e estimulada foi mais elevada nos doentes com HCSR-NC ($p = 0,001$ e $p < 0,001$, respetivamente) (basal: $4,62 \pm 3,70$ ng/ml [0,80-10,50]; estimulada: $35,41 \pm 24,87$ ng/ml [12,0-80,2]) do que nos doentes com PPI (basal: $1,04 \pm 0,77$ ng/ml [0,22-3,80]; estimulada: $4,18 \pm 1,71$ ng/ml [1,0-8,96]). O *cut-off* basal habitualmente proposto ($< 2,0$ ng/ml) para a distinção entre estes grupos não o permitiu em 2 doentes, que apenas foram diagnosticados após realização da prova de Synacthen. Dois doentes com HCSR-NC (33,3%) tiveram cortisol após estimulação < 18 µg/dl, revelando necessidade de tratamento com glucocorticoide em stress. Os doentes com HCSR-NC com valores mais elevados de 17-OHP basal tiveram valores de cortisol mais baixos após estimulação ($p = 0,004$; $r = -0,43$).

Conclusão: A realização desta prova foi útil para distinguir os doentes com HCSR-NC e PPI, pois nenhum valor de 17-OHP basal permitia fazer o diagnóstico diferencial definitivo. Em alguns doentes com HCSR-NC a prova revelou secreção inapropriada de cortisol em stress, contribuindo para a decisão terapêutica.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Usefulness of ACTH stimulation test in the differential diagnosis of precocious pubarche

A B S T R A C T

Introduction: In patients with precocious pubarche (PP), the gold standard for the differential diagnosis between idiopathic PP (IPP) and nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) is the ACTH stimulation test (ST); this test also estimates the adrenal cortisol reserve in NCAH patients.

Objectives: To compare the clinical characteristics and baseline hormonal profile of patients with PP; to determine the importance of ST in the differential diagnosis between IPP and NCAH and in the evaluation of the adrenal production of cortisol.

Methods: Cross-sectional study of patients with PP who underwent ST.

Keywords:

Nonclassical congenital adrenal hyperplasia

Premature pubarche

Tetracosactide

ACTH stimulation test

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mjoanasantos@hotmail.com (M.J. Santos).

Results: 43 patients were included; median age at diagnosis was 7.5 years [range: 3.5–9.4], 37 (86.0%) were female. After ST, 37 (86.0%) were classified as IPP and 6 (14.0%) as NCCAH. No significant differences could be found in the clinical characteristics and baseline determination of ACTH, cortisol and adrenal androgens between the groups. Both basal and stimulated 17-OHP levels were significantly higher ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively) in NCCAH patients (basal: 4.62 ± 3.70 ng/ml [0.80–10.50]; stimulated: 35.41 ± 24.87 ng/ml [12.0–80.2]) than IPP patients (basal: 1.04 ± 0.77 ng/ml [0.22–3.80]; stimulated: 4.18 ± 1.71 ng/ml [1.0–8.96]). Nevertheless, the proposed basal cut-off level (<2.0 ng/ml) for the distinction between the groups, did not allow for this in 2 NCCAH patients that were only diagnosed after ST. Two NCCAH patients (33.3%) had stimulated cortisol levels <18 μ g/dl, showing the need for glucocorticoid stress therapy. NCCAH patients with higher initial 17-OHP value had lower cortisol after stimulation ($p=0.004$; $r=-0.43$).

Conclusion: The ST was useful to distinguish between patients with NCCAH and IPP, for no basal 17-OHP level could allow for a definitive differential diagnosis in the individual patient. In some NCCAH cases, it also showed inappropriate cortisol secretion under stress, contributing to the therapeutic decision.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR) é uma doença de transmissão autossómica recessiva que resulta, em mais de 95% dos casos, de uma mutação no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase (CYP21)^{1,2}. Esta enzima é responsável pela conversão de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, sendo este depois convertido em cortisol pela 11-beta-hidroxilase^{1,3}. Existem várias formas clínicas de HCSR por défice de 21-hidroxilase, com gravidade diferente, dependendo da atividade enzimática existente⁴. Na HCSR forma não clássica (HCSR-NC), descrita pela primeira vez em 1979, estima-se que a atividade enzimática da 21-hidroxilase seja de cerca de 20–50%^{5,6}. Apesar de reduzida, é suficiente para manter produção normal de glucocorticóides e mineralocorticóides, à custa da produção excessiva de androgénios⁴. A sua prevalência estimada nos caucasianos não judeus é de 0,1–0,2% (incidência 1:1.000), mas poderá ser mais elevada em determinadas populações, como os povos do Mediterrâneo, Médio Oriente, judeus da Europa de Leste e indianos^{3,4,6–8}. Manifesta-se após a infância por sinais de hiperandrogenismo, sem insuficiência adrenal, pelo que o seu diagnóstico não é tão evidente como na forma clássica^{2,6}. Pensa-se que esteja subdiagnosticada nos indivíduos com hiperandrogenismo⁵. Por outro lado, muitos doentes são assintomáticos e têm normal crescimento, puberdade e fertilidade, sendo apenas detetados através de familiares afetados^{3,6}. Nas crianças, a HCSR-NC é a causa mais frequente de hiperandrogenismo e a pubarca precoce (PP) é a sua forma de apresentação mais frequente, nomeadamente antes dos 10 anos^{3,5,6,9}. No entanto, em crianças com PP, a estimativa da prevalência de HCSR-NC é muito discrepante entre os estudos, variando entre 4 e até 30% em populações de alto risco (mediana 8%)^{3–6,10}. A HCSR-NC também pode cursar com clitoromegalia, alopecia, acne de difícil tratamento, hirsutismo e oligomenorreia^{2,4,9}.

Diagnóstico diferencial de pubarca precoce: pubarca precoce idiopática e hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica

De acordo com a maioria dos estudos publicados, nenhuma característica clínica parece prever a existência de HCSR-NC nos doentes com PP, sendo o diagnóstico definitivo feito laboratorialmente¹⁰.

Os doentes com HCSR-NC apresentam aumento do valor basal de 17-OHP⁸. No entanto, devido ao ritmo circadiano de síntese de hormonas do córtex da SR, as determinações aleatórias de 17-OHP podem estar dentro dos parâmetros normais na HCSR-NC e o diagnóstico passar despercebido, a menos que o doseamento seja feito de manhã cedo, preferencialmente entre as 7h30–8h00 da

manhã^{3,6,7}. A prova de Synacthen (tetracosactido), que consiste na administração endovenosa de 250 μ g de um análogo sintético dos primeiros 24 aminoácidos do segmento N-terminal da adrenocorticotrofina (ACTH), é o *gold-standard* para confirmar a existência de défice de 21-hidroxilase^{2,3,5,7}. É o método mais específico para detetar os casos mais ligeiros de doença e é seguro, custo-efetivo e rápido⁹. Nos doentes com HCSR-NC existirá uma resposta de 17-OHP exagerada 60 minutos após a estimulação com ACTH (17-OHP após estimulação entre 10–100 ng/ml)². Existe grande variabilidade nas indicações para a realização de prova de Synacthen nos indivíduos com PP. Muitos autores defendem que a prova de Synacthen deve ser feita em todas as crianças com PP, garantindo uma sensibilidade de 100% no diagnóstico da HCSR-NC¹⁰. No entanto, esta estratégia leva à realização de provas de Synacthen desnecessárias em mais de 80% dos doentes com PP. Outros autores defendem que essa abordagem não é exequível e que se deve optar pela realização da prova apenas nos doentes com valor basal de 17-OHP mais elevado, valor basal elevado de androstenediona ou com razão dehidroepiandrosterona (DHEA)/androstenediona $>16,7,10$. Foram propostos diferentes *cut-offs* para o valor da 17-OHP basal a utilizar, situando-se na maioria dos estudos entre 1,5–3,0 ng/dl^{6–9,11,12}. No entanto, o valor preditivo destes limiares não está validado em crianças com PP¹⁰.

Importância do diagnóstico diferencial na pubarca precoce

Necessidade de tratamento com glucocorticóides em stress

A prova de Synacthen é também útil para avaliar a reserva adrenal de glucocorticóide^{6,8}. Apesar de haver autores que defendem que a síntese de cortisol em situações de stress não está afetada de forma clinicamente relevante na HCSR-NC e que não há registo de mortes por insuficiência adrenal³, alguns estudos mostraram que, na HCSR-NC, pelo menos 30% dos doentes adultos têm uma resposta diminuída do cortisol à ACTH e podem estar em risco de insuficiência adrenal induzida pelo stress de doença aguda ou cirurgia⁸. Deste modo, a pesquisa da reserva de corticoide adrenal está indicada por rotina nos doentes com HCSR-NC⁸. Os doentes com HCSR-NC têm indicação para tratamento com hidrocortisona em situações de stress se a sua função adrenal for subótima na prova de Synacthen (cortisol após estimulação <18 –20 μ g/dl) ou estiver iatrogenicamente suprimida^{6,7,13}.

Aconselhamento genético

O diagnóstico da HCSR-NC assume também importância relativamente ao aconselhamento genético, uma vez que muitos doentes com HCSR-NC são heterozigotos compostos de 2 ou mais alelos mutados. Apesar do seu fenótipo traduzir a mutação menos grave,

Tabela 1
Características clínicas dos doentes

	Global	PP	HCSR-NC	P
Idade (anos)*	7,53 (1,98) (3-9)	7,4 (2,0) (3-9)	8,6 (1,6) (4,6,7,7-9)	0,008
Sexo				
Feminino (%)	37 (86,0)	32 (86,5)	5 (83,3)	NS
Masculino (%)	6 (14,0)	5 (13,5)	1 (16,7)	
Idade pubarca (anos)*	5,8 (2,3) (2,5-9)	5,8 (1,9) (2,5-9)	6,0 (4,0) (3,0-8,0)	NS
Peso (SD)*	1,0 (1,7) (-1,5; 3,3)	1,1 (1,6) (-0,5; 3,3)	0,01 (3,0) (-1,5; 2,1)	NS
Altura (SD)*	1,4 (1,7) (-1,7; 3,5)	1,5 (1,6) (-0,6; 3,0)	0,4 (3,1) (-1,7; 3,5)	NS
IMC (SD)*	0,8 (1,7) (-1,0; 3,0)	0,9 (1,6) (-0,7; 3,0)	0,3 (1,8) (-1,0; 1,9)	NS
Pelo púbico inicial				
PP2 (%)	39 (90,7)	33 (89,2)	6 (100)	NS
PP3 (%)	4 (9,3)	4 (10,8)	0 (0)	
Pelo axilar inicial				
PA1 (%)	27 (62,8)	23 (62,2)	4 (66,7)	NS
PA2 (%)	15 (34,9)	13 (35,1)	2 (33,3)	
PA3 (%)	1 (2,3)	1 (2,7)	0 (0)	
Acne (%)	4 (9,3)	3 (8,1)	1 (16,7)	NS
Clitoromegalia (%)	1 (2,3)	0 (0)	1 (16,7)	0,01
Hirsutismo (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
IO-IC* (anos)	1,1 (1,4) (-2,8-4,8)	1,1 (1,4) (-2,8; 4,8)	1,1 (1,9) (-0,58; 1,6)	NS

* Mediana (amplitude interquartis) (mínimo-máximo); NS: não significativo.

2/3 dos doentes com HCSR-NC são portadores de mutações que podem condicionar a forma clássica da doença^{13,14}. Estima-se que o risco de um doente com HCSR-NC ter um filho com HCSR forma clássica é de cerca de 1:240^{6,13}; um estudo francês estimou que esse risco será de 2,5% e que o risco de ter um filho com forma não clássica é de 15%¹, provavelmente devido a consanguinidade em determinadas populações⁶.

Os objetivos deste trabalho são: 1) determinar se é possível distinguir os doentes com pubarca precoce idiopática (PPI) e HCSR-NC com base em características clínicas e perfil hormonal basal; 2) determinar se existe algum valor basal de 17-OHP que permita o diagnóstico, evitando a realização de provas de Synacthen desnecessárias; 3) avaliar a importância da realização da prova de Synacthen na avaliação da reserva adrenal e necessidade de tratamento de stress com glucocorticoide nos doentes com HCSR-NC.

Material e métodos

Estudo transversal, em que foram analisados os processos clínicos de doentes enviados à consulta de endocrinologia pediátrica entre novembro de 1998 e março de 2013 por PP (definida como aparecimento de pilosidade púbica antes dos 8 anos no sexo feminino e dos 9 anos no sexo masculino) após os 2 anos de vida, tendo realizado prova de Synacthen com diagnóstico final de HCSR forma não clássica ou pubarca/adrenarca precoce idiopática. Foram excluídos os doentes com PP associada a outras etiologias, os doentes com evidência de puberdade precoce (existência de botão mamário ou volume testicular >4 ml) e os doentes que estivessem medicados com qualquer terapêutica que interferisse com os resultados da prova.

Obtiveram-se dados relativos às seguintes variáveis: apresentação clínica (sexo; idade da pubarca; presença de outros sintomas/sinais sugestivos de virilização – acne, clitoromegalia [raparigas], hirsutismo [raparigas]); dados relativos à primeira consulta (idade, peso [desvio padrão – SD], altura [SD], índice de massa corporal [IMC] [SD], estádio Tanner [pelo axilar e pelo púbico], diferença entre idade óssea [IO] e idade cronológica [IC] [IO-IC] em anos); perfil hormonal basal (ACTH [pg/ml], cortisol [μg/dl], Δ4-androstenediona [ng/ml], 11-desoxicortisol [ng/ml], sulfato de dehidroepiandrosterona [DHEAS] [μg/dl], 17-OHP [ng/ml], testosterona total [ng/dl]); determinações laboratoriais

após estimulação na prova de Synacthen (aos 60 minutos) (17-OHP [ng/ml] e cortisol [μg/dl]).

Os doentes foram classificados como tendo HCSR-NC ou PPI de acordo com um valor de 17-OHP após estimulação ≥ 10 ng/ml ou < 10 ng/ml, respetivamente.

Na análise e tratamento estatístico dos dados utilizaram-se os programas informáticos Microsoft Office Excel® e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versão 21.0. Na análise descritiva, para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para as variáveis qualitativas, apresentam-se números absolutos e percentagens. No estudo de associações entre variáveis qualitativas utilizou-se o teste de correlação de Spearman e na comparação da distribuição das variáveis quantitativas entre diferentes categorias de uma variável qualitativa usou-se o teste Mann-Whitney. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

Resultados

Caracterização da amostra

No período analisado, foram observados 43 doentes por PP de aparecimento após os 2 anos e que realizaram prova de Synacthen para diagnóstico diferencial. A idade mediana dos doentes na primeira consulta foi de 7,5 anos (amplitude interquartis [AIQ]: 2,0; mínimo 3,5; máximo 9,4). A maioria dos doentes (37; 86,0%) era do sexo feminino e apenas 6 (14,0%) eram do sexo masculino. Após realização da prova de Synacthen, 37 doentes (86,0%) foram classificados como tendo PPI e 6 (14,0%) como tendo HCSR-NC.

Características clínicas e perfil hormonal basal

A tabela 1 mostra a distribuição das características clínicas dos doentes globalmente e por subgrupos. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com PPI e HCSR-NC quanto às características clínicas iniciais, à exceção da presença de clitoromegalia presente em apenas um doente com HCSR-NC (p=0,03) e da idade na primeira consulta (mais elevada nos doentes com HCSR-NC) (p=0,008).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com HCSR-NC e PPI quanto aos doseamentos

Tabela 2

Doseamentos basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal

Determinações hormonais basais (0 minutos)	Global	PP	HCSR	p
ACTH 0' (pg/ml)	14,80 (10,90) (5,90-101,00)	13,80 (11,25) (5,90-101,00)	16,25 (12,06) (9,17-37,00)	NS
Cortisol 0' (µg/dl)	8,53 (4,20) (2,76-25,60)	8,60 (4,33) (2,76-25,60)	6,45 (5,20) (4,30-10,70)	NS
DHEAS 0' (µg/dl)	93,20 (52,10) (23,40-281,40)	92,90 (51,65) (23,40-281,40)	172,00 (188,08) (30,70-246,00)	NS
Testosterona 0' (ng/dl)	11,90 (10,96) (0-108,70)	10,80 (10,46) (0-108,70)	26,56 (32,48) (8,60; 42,20)	NS
11-deoxicortisol 0' (ng/ml)	1,90 (1,32) (0,77-7,20)	1,66 (1,27) (0,77-7,20)	2,61 (1,57) (1,90-4,00)	NS
Androstenediona 0' (ng/ml)	0,86 (0,66) (0-4,26)	0,82 (0,65) (0-4,26)	1,05 (1,20) (0,60-2,14)	NS
17-OHP 0' (ng/ml)	0,93 (0,93) (0,22-10,50)	0,86 (0,6) (0,22-3,80)	3,82 (6,36) (0,8-10,50)	0,001

*Mediana (amplitude interquartis) (mínimo-máximo); NS: não significativo.

basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal. No entanto, os valores basais de DHEAS, testosterona e androstenediona foram mais elevados no grupo da HCSR-NC (tabela 2).

Valor basal de 17-hidroxiprogesterona

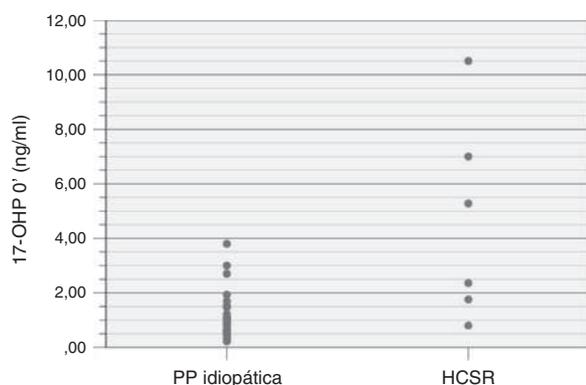
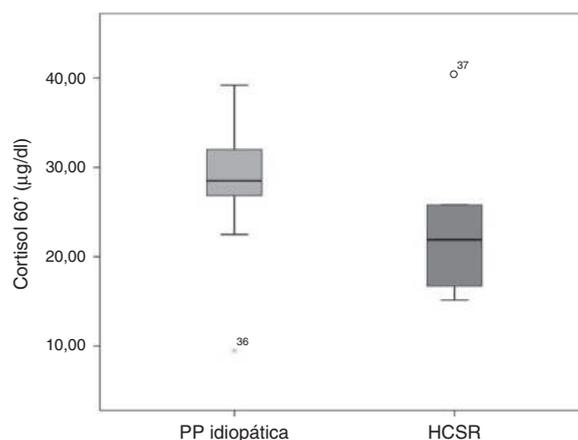
Nos doentes com PPI, o valor basal de 17-OHP variou entre 0,22-3,80 ng/ml e nos doentes com HCSR-NC entre 0,80-10,50 ng/ml. Neste subgrupo de doentes, 2 (33,3%) apresentaram valor de 17-OHP basal inferior a 2,0 ng/ml. Apesar de o valor basal de 17-OHP do grupo da HCSR-NC ter sido significativamente superior ao do grupo com PPI ($p=0,001$), não se encontrou um valor de 17-OHP que distinguísse, com certeza, os 2 grupos.

A figura 1 mostra a distribuição do valor de 17-OHP basal nos doentes com PPI e HCSR-NC (fig. 1).

Avaliação da reserva adrenal nos doentes com hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica

Sessenta minutos após estimulação com ACTH verificou-se que os doentes com HCSR-NC apresentaram valores de cortisol significativamente inferiores aos dos doentes com PPI (HCSR-NC: $23,66 \pm 9,21 \mu\text{g/d}$ [15,14-40,50] vs. PPI: $29,28 \pm 5,37 \mu\text{g/dl}$ [9,49-39,2]) ($p=0,028$) (fig. 2).

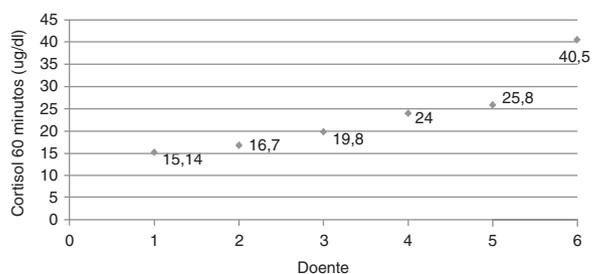
Analisando os doentes com HCSR-NC individualmente, verificou-se que 4 (66,7%) tiveram valores de cortisol aos 60 minutos superiores a 18 $\mu\text{g/dl}$, mas os restantes 2 (33,3%) tiveram uma resposta subótima da secreção de cortisol em situação de stress induzido. A figura 3 mostra os valores de cortisol após estimulação dos doentes com HCSR-NC.

**Figura 1.** Valor basal de 17-OHP (ng/ml) nos doentes com PPI e HCSR-NC.**Figura 2.** Distribuição do valor de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) após estimulação nos 2 grupos.

Se se analisar o valor basal de 17-OHP e de cortisol aos 60 minutos nos doentes com HCSR, verifica-se que os doentes com valor mais elevado de 17-OHP basal foram os que tiveram um valor mais baixo de cortisol aos 60 minutos da prova de Synacthen, traduzindo uma menor atividade enzimática (correlação de Pearson: $r = -0,431$; $p = 0,004$) (fig. 4), o que não se verificou nos doentes com PPI (correlação de Pearson: $r = 0,091$; $p = 0,591$).

Discussão

Nesta série, dos 43 doentes com PP estudados com prova de Synacthen, 6 (14%) tinham HCSR-NC. Pensamos que esta é a primeira série publicada em Portugal analisando os resultados da prova de Synacthen em crianças com PP. A maior série de doentes com PP e com prova de Synacthen foi publicada em 2009 e incluiu 238 crianças, das quais 10 (4%) tinham critérios de HCSR-NC na

**Figura 3.** Valores de cortisol após estimulação no grupo com HCSR-NC.

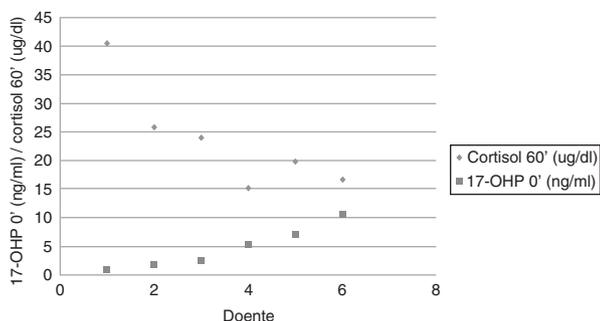


Figura 4. Correlação entre valores de 17-OHP basal e cortisol após estimulação no grupo com HCSR-NC.

prova de Synacthen¹⁰. A nossa amostra não representa todo o universo de doentes observados por PP, mas apenas os que fizeram prova de Synacthen.

Não foi possível distinguir os doentes com e sem HCSR-NC com base nas suas características clínicas iniciais, nomeadamente idade de aparecimento da pubarca, distribuição por sexos, IMC, estágio pubertário inicial relativo a pelo púbico e axilar, presença de sinais de hiperandrogenismo como acne e hirsutismo e avanço da IO. Apenas a clitoromegalia foi diferente, com um único caso nos doentes com HCSR-NC. Estes achados estão de acordo com a maioria dos estudos descritos. No referido estudo francês¹⁰ retrospectivo com 238 crianças com PP, das quais 10 (4%) tinham HCSR-NC, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto a idade da pubarca, altura, peso, estágio PP e não foi encontrada associação significativa entre diagnóstico de HCSR-NC e sexo masculino, idade pubarca ≤ 6 anos, peso $> 2SD$, altura $> 2SD$ e PP > 2 na primeira consulta. Nesse estudo, apenas o IMC $> P97$ mostrou tendência para significância estatística na associação com HCSR-NC¹⁰. Torok⁹, num trabalho retrospectivo de 287 crianças com virilização peripubertal, que realizaram prova de Synacthen, não encontrou nenhuma característica clínica específica dos doentes com HCSR-NC⁹. Escobar-Morreale¹², num estudo com 270 mulheres com hiperandrogenismo, das quais 6 (2,2%) tinham HCSR-NC, também não encontrou diferenças clínicas significativas entre as mulheres com e sem HCSR-NC¹².

Apesar de estar descrito que as crianças com PP e HCSR têm, geralmente, avanço IO $> 2,0SD$ relativamente às crianças com adrenarca precoce idiopática e de terem sido descritos aumento da velocidade de crescimento (VC) e avanço da IO nas crianças com HCSR-NC, com risco de puberdade precoce central, encerramento das epífises e baixa estatura final, a evidência existente quanto ao compromisso da estatura final na HCSR-NC não é consensual²⁻⁴.

Um achado inexplicado é a diferença encontrada na idade na primeira consulta pois, ao contrário do esperado, esta foi significativamente maior no grupo da HCSR-NC.

Neste trabalho, verificou-se que os doentes com HCSR-NC apresentavam valores basais de 17-OHP, androstenediona, DHEAS e testosterona mais elevados, mas apenas encontramos significância estatística no valor de 17-OHP, provavelmente pelo número reduzido de doentes. Estes dados estão de acordo com a literatura, nomeadamente no que se refere à testosterona e androstenediona, que parecem ser os androgénios mais frequentemente elevados na HCSR, depois da 17-OHP^{3,8,10}. No já citado estudo francês¹⁰ com 238 doentes com PP, dos quais 10 (4%) tinham HCSR-NC, também foram encontrados valores basais significativamente mais elevados de 17-OHP, androstenediona, testosterona no grupo de doentes com HCSR-NC. Foi ainda determinado o valor preditivo do valor absoluto de testosterona e androstenediona no diagnóstico de HCSR-NC e concluiu-se que androstenediona basal superior a 0,95 ng/ml e testosterona basal superior a 0,15 ng/ml estavam significativamente

associadas ao diagnóstico de HCSR-NC, mas que o seu valor preditivo era inferior ao da 17-OHP basal¹⁰. Num outro estudo com 287 crianças com virilização peripubertal⁹, a DHEA basal mostrou-se significativamente mais elevada nos doentes com HCSR-NC do que nos doentes sem HCSR-NC. A testosterona foi significativamente superior nos doentes com HCSR-NC, mas também estava elevada em alguns doentes sem HCSR-NC. Dez em 21 doentes com HCSR-NC tinham testosterona normal, o que também já foi descrito noutros artigos⁹. Um terceiro trabalho¹⁵ com 24 mulheres adultas com HCSR-NC e 37 sem HCSR-NC mostrou diferenças significativas entre os 2 grupos quanto aos níveis basais e após estimulação de androgénios, nomeadamente DHEA, $\Delta 4$ -androstenediona e testosterona basal (total e livre)¹⁵. Vários outros estudos mostraram que os valores de 17-OHP estão significativamente aumentados na HCSR-NC^{5,12}.

Nestes doentes, a realização da prova de Synacthen foi importante para o diagnóstico de HCSR-NC, nomeadamente por ter havido sobreposição entre os valores basais de 17-OHP nos 2 grupos. Dois doentes com HCSR-NC apresentavam valor basal de 17-OHP < 2 ng/ml, sendo mesmo num caso inferior a 1 ng/ml.

De acordo com as guidelines da Endocrine Society de 2010¹³, na população em geral, um valor basal de 17-OHP matinal entre 2,0-100,0 ng/ml traduz provavelmente a presença de HCSR-NC e um valor inferior a 2,0 ng/ml traduz provavelmente a ausência de HCSR. No entanto, é admitido que a sensibilidade deste limiar é de cerca de 90%, podendo um valor inferior a 2 ng/ml pertencer a um doente com HCSR-NC¹³. Num estudo de Armengaud et al.¹⁰, um valor basal de 17-OHP 0' > 2 ng/ml em crianças com PP teve sensibilidade de 100 e 99% de especificidade para prever existência de HCSR-NC¹⁰. Torok et al.⁹, num estudo retrospectivo de 287 crianças com virilização peripubertal, encontraram 4 doentes com PP e HCSR-NC. Neste subgrupo, a 17-OHP basal média foi de 10,7 ng/ml, variando entre 3,5-18,3 ng/ml. Em 4 doentes com PPI, a 17-OHP basal média foi de 3,5 ng/ml e variou entre 1,9-5,7 ng/ml. Abaixo de 3,5 ng/ml, nenhum doente tinha HCSR-NC, acima de 20 ng/ml, todos os doentes tinham HCSR. Estes autores propuseram o *cut-off* de 3,5 ng/ml para diagnóstico de HCSR-NC, apesar de se ter verificado sobreposição entre doentes com e sem HCSR-NC entre 3,5-20 ng/ml. Os autores deixaram, contudo, a ressalva de que, em alguns casos, investigação adicional (como a prova de Synacthen) é necessária⁹. Num outro estudo multicêntrico internacional¹¹ com 220 doentes do sexo feminino com HCSR-NC, apenas 21 (10%) tiveram valor de 17-OHP basal < 2 ng/ml, não tendo sido encontradas diferenças na proporção de doentes entre os diferentes grupos etários. Este estudo incluiu 25 crianças com HCSR-NC, nas quais a 17-OHP basal mediana foi de 18,8 ng/ml, mas variou entre 0,2-108,3 ng/ml, sendo que 2 das 25 crianças (8,0%) tinham valor inferior a 2,0 ng/ml. Este estudo incluiu também adolescentes do sexo feminino, nas quais a 17-OHP basal mediana foi de 30,3 ng/ml, tendo variado entre 3,3-445,7 ng/ml. Nas adolescentes o valor encontrado foi mais elevado, assim como os níveis dos restantes androgénios, provavelmente devido à puberdade¹¹. Na população pediátrica há outros autores que defendem um nível basal de 17-OHP basal superior a 0,82 ng/ml como fortemente sugestivo do diagnóstico de HCSR-NC². Ghizzoni et al.¹⁶ realizaram um estudo italiano que incluiu 152 crianças com PP, das quais 55 tinham HCSR-NC. Quatro crianças (7,3%) com PP e HCSR-NC apresentaram valor de 17-OHP basal $< 2,0$ ng/ml. Nesta população de crianças com PP o valor de 2,0 ng/ml teve uma sensibilidade de 92,7% e especificidade de 82,1% para detetar HCSR-NC em doentes com PP. O *cut-off* de 17-OHP basal mais sensível e específico para diagnosticar HCSR-NC foi 2,82 ng/ml. O *cut-off* de 0,89 ng/ml conseguiu identificar 100% das crianças com HCSR-NC, mas com perda significativa de especificidade¹⁶. Estes autores defendem que o valor

basal de 17-OHP não é útil no diagnóstico de HCSR-NC em crianças com PP e que a exclusão deste diagnóstico só é feita através da realização da prova de Synacthen¹⁶. Conclui-se, portanto, que não há consenso quanto ao limiar de 17-OHP basal a usar em doentes em idade pediátrica e se a prova de Synacthen deve ou não ser realizada em todos os doentes com suspeita de PP. A Endocrine Society defende que deve ser feito um perfil hormonal completo com prova de Synacthen para diagnóstico em casos *borderline*¹³.

Por fim, a avaliação da reserva adrenal de cortisol aos 60 minutos revelou secreção significativamente menor nos doentes com HCSR-NC, tendo 2 destes doentes (1/3) resposta de cortisol subótima após estimulação. No estudo de Torok et al.⁹ a secreção de cortisol aos 60 minutos foi significativamente inferior nos doentes com HCSR-NC (média 12,8 µg/dl [6–22]) relativamente aos doentes sem HCSR-NC (média 20,5 µg/dl [6–73]) ($p < 0,0001$). Dois terços dos doentes com HCSR-NC tiveram valores > 12 µg/dl e 3 doentes entre 6–9,6 µg/dl, o que demonstra que doentes com HCSR-NC podem não ter secreção apropriada de cortisol em situações de stress.⁹ Também Ghizzoni et al.¹⁶ demonstram uma secreção de cortisol significativamente inferior nos doentes com HCSR-NC comparativamente a doentes heterozigóticos ou com PPI. Neste estudo o valor médio de cortisol após estimulação nos doentes com HCSR-NC foi de $22,03 \pm 7,63$ µg/dl e 28% dos doentes com HCSR-NC tiveram valores de cortisol após estimulação $< 18,12$ µg/dl¹⁶. Estes autores defendem que nos doentes com HCSR-NC e resposta subótima de secreção de cortisol após estimulação deve ser considerado o tratamento com glucocorticoides em situações de stress¹⁶.

Verma et al.¹⁷, num estudo com 8 doentes com HCSR-NC que fizeram prova de Synacthen, encontraram 5 doentes com resposta subótima após estimulação (cortisol aos 60 minutos $< 18-20$ µg/dl). Destes 8 doentes, 2 tinham tido PP e em ambos a resposta de cortisol aos 60 minutos foi subótima. A maioria dos doentes com HCSR-NC deste estudo mostrou diminuição ligeira na secreção de cortisol, corroborando a possibilidade de alguns doentes com HCSR-NC não terem resposta normal de cortisol ao exercício ou outros fatores de stress. Estes autores ressaltam que o défice de cortisol ligeiro poderá ou não ser clinicamente relevante, mas que alguns estudos recentes apontam para que estes distúrbios hormonais ligeiros possam ter implicações clínicas subtis¹⁷.

Huerta et al.¹⁵, num estudo de 24 doentes com HCSR-NC e doentes sem HCSR-NC (mulheres saudáveis, sem hirsutismo), não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto à secreção basal e estimulada de cortisol, mas a secreção mediana de cortisol estimulada foi menor nas doentes com HCSR-NC. Esta ausência de diferenças significativas poder-se-á dever ao facto de os doentes ainda terem atividade da enzima 21-hidroxilase, mas admite que é pouco provável que esta justificação seja a única para a secreção normal de cortisol nestes doentes¹⁵. Num outro estudo¹² com mulheres com hiperandrogenismo que incluiu 6 com HCSR-NC, o cortisol basal e após estimulação não foi significativamente diferente entre as doentes com HCSR-NC e o grupo controlo¹².

Conclusão

A PP é um motivo frequente de consulta na endocrinologia pediátrica. O diagnóstico precoce e definitivo de HCSR-NC através da realização da prova de Synacthen permite identificar as crianças em que a PP é o primeiro sinal de um processo patológico de virilização e programar um seguimento mais intensivo, na tentativa de antecipar o aparecimento das consequências da HCSR-NC no desenvolvimento pubertário e crescimento. Nas crianças com PPI, a realização da prova de Synacthen permite tranquilizar o

clínico e os pais e programar um seguimento menos intensivo, uma vez que não são esperadas consequências clínicas importantes. Este trabalho contribui, assim, para reafirmar que a prova de Synacthen é o método de diagnóstico diferencial preferencial, pois o valor basal de 17-OHP basal não permite, por vezes, essa distinção clara. Demonstra-se, ainda, a importância da prova na determinação da reserva adrenal e a sua utilidade na estratificação dos doentes e antecipação das suas necessidades de tratamento em situações de stress.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

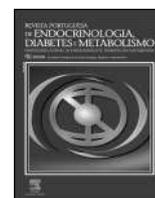
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-classic-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency-in-infants-and-children>
2. Nieman LK. Diagnosis and treatment of non classic (late-onset) congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21(3):245–91.
4. Nieman LK. Genetics and clinical presentation of nonclassic (late-onset) congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/genetics-and-clinical-presentation-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
5. New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4205–14.
6. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): An update. Steroids. 2012;77(4):342–6.
7. Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids. 2013;78:747–50.
8. Stewart PM, Kronenberg NP. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 479–544.
9. Torok D, Halasz Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Solyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111:27–32.
10. Armengaud J, Charkaluk M, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: Distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2835–40.
11. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(6):1468–74.
12. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A Prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):527–33.
13. Speiser PW, Azzi R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4133–60.

14. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):341–52.
15. Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: A mechanism favouring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2000;74(2):329–34.
16. Ghizzoni L, Cappa M, Vottero A, Ubertini G, Carta D, Iorgi ND, et al. Relationship of CYP21A2 genotype and sérum 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels in a large cohort of Italian children with premature pubarche. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:307–14.
17. Verma S, Green-Golan L, VanRyzin C, Drinkard B, Mehta SP, Weise M, et al. Adrenomedullary function in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Horm Metab Res.* 2010;42(8):607–12.



Artigo original

Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica



Catarina Nora^a, Tiago Morais^b, Mário Nora^c, João Coutinho^a,
Isabel do Carmo^d e Mariana P. Monteiro^{b,e,*}

^a Clínica Universitária de Cirurgia II, Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Departamento de Anatomia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Unidade de Endocrinologia, Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de dezembro de 2013

Aceite a 2 de setembro de 2015

On-line a 16 de novembro de 2015

Palavras-chave:

Cirurgia bariátrica
Gastrectomia vertical
Bypass gástrico
Obesidade
Síndrome metabólica

R E S U M O

Introdução: A cirurgia bariátrica é um tratamento eficaz e duradouro da obesidade mórbida e várias das suas comorbilidades, incluindo a síndrome metabólica (SM). Das diferentes técnicas cirúrgicas descritas, o bypass gástrico é um procedimento cirúrgico bem validado, enquanto a gastrectomia vertical, quando utilizada isoladamente, é um procedimento mais recente, mas que tem vindo a mostrar resultados igualmente satisfatórios. O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos destes 2 procedimentos cirúrgicos quanto à evolução ponderal e resolução da SM.

Metodologia: Foi realizado um estudo prospetivo que incluiu doentes obesos com critérios de SM submetidos a gastrectomia vertical (n = 48) ou bypass gástrico (n = 121), que foram comparados quanto à evolução ponderal e resolução dos diferentes critérios de SM por período de seguimento até 24 meses.

Resultados: Após a cirurgia, o excesso de índice de massa corporal perdido (EIMCP) e a taxa de remissão da SM foram semelhantes nos 2 grupos, embora o índice de massa corporal (IMC) dos doentes submetidos a bypass gástrico fosse menor ao longo de todo o seguimento e a taxa de remissão de SM, aos 12 meses, tenha sido maior nos doentes submetidos a gastrectomia vertical. No pré-operatório, os doentes submetidos a bypass gástrico apresentavam glicose em jejum e uso de terapêutica antidiabética significativamente superiores, em comparação com os doentes submetidos a gastrectomia vertical, diferenças que desapareceram após a cirurgia. O uso das diferentes classes de fármacos diminuiu significativamente após ambos os procedimentos, com exceção dos antilipídicos após gastrectomia vertical. Não houve diferenças significativas na taxa de complicações pós-operatórias entre os 2 procedimentos.

Conclusão: A gastrectomia vertical e o bypass gástrico demonstraram ser igualmente eficazes e seguros na redução ponderal e remissão da SM em doentes obesos. No entanto, a melhoria do perfil glicémico pós-bypass sugere a existência de um efeito antidiabético específico associado ao procedimento.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sleeve gastrectomy and gastric bypass for the treatment of metabolic syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Bariatric surgery
Sleeve Gastrectomy
Gastric Bypass
Obesity
Metabolic Syndrome

Introduction: Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity and several comorbidities, including Metabolic Syndrome (MS). Among the described techniques, gastric bypass is a well validated surgical procedure, while vertical gastrectomy as standalone procedure, is more recent but has already showed to provide equally satisfying results regarding weight loss and comorbidities improvement. Our aim was to compare the two procedures regarding weight loss and MS remission criteria.

Methods: This prospective study included obese patients with MS submitted to vertical gastrectomy (n = 48) or gastric bypass (n = 121), which were compared regarding weight loss and MS criteria for 24 months after surgery.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mpmonteiro@icbas.up.pt (M.P. Monteiro).

Results: The percentage of excess body mass index lost and MS remission rate after the surgery were similar in both groups after 24 months. However, in the first year after surgery, patients submitted to gastric bypass presented a significantly lower body mass index (BMI) and higher percentage of excess BMI lost while patients submitted to vertical gastrectomy showed a higher MS remission rate. Noticeably, before surgery, fasting glucose and anti-diabetic drug use were significantly higher in the gastric bypass group compared to the sleeve gastrectomy group, a difference that disappeared after the surgery. There were no statistically significant differences regarding major surgical complications between the groups. **Conclusion:** Vertical gastrectomy and gastric bypass were equally effective and safe in terms of weight loss and MS remission in obese patients. The distinctive improvement in the glyceic profile after gastric bypass, suggests the possible existence of a specific anti-diabetic effect associated with the procedure.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier Espanha, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade a maior ameaça à saúde pública da atualidade¹. Aproximadamente 400 milhões dos adultos são obesos e 1,6 bilhões têm excesso de peso¹. Em Portugal, nos inquéritos de saúde de âmbito nacional de realizados nos anos de 1995-1996 e 1998-1999, foi observada uma tendência crescente da prevalência de excesso de peso/obesidade na população adulta de ambos os sexos, de 50,2 para 54,0% nos homens e de 44,9 para 46,5% nas mulheres, respetivamente².

A elevada prevalência da obesidade está associada ao aumento de várias comorbilidades, incluindo *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, doença cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica (SM)^{3,4}.

A SM caracteriza-se pela presença de obesidade visceral, disglucemia, dislipidemia e hipertensão arterial, estando associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e de desenvolvimento de DM2⁵. A prevalência da SM varia com a definição utilizada para a sua classificação e com a população estudada (sexo, idade, raça e etnia)⁵. Segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1999-2002, 39% dos adultos americanos apresentavam critérios de SM, pela classificação da *International Diabetes Federation* (IDF), e 34,5%, quando utilizados os critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (ATPIII)⁶. Por sua vez, o estudo DECODE estimou as prevalências de SM na Europa em 9,5% para o sexo masculino e 8,9% para o sexo feminino⁷. Na população portuguesa, a prevalência de SM encontrada pelo estudo VALSIM foi de 27,5%⁸, enquanto o estudo PorMets encontrou uma prevalência da SM semelhante à observada nalguns países europeus e nos EUA, de 26,3% no sexo masculino e 28,4% no sexo feminino quando usados os critérios da ATPIII, mas superior à média europeia, sendo 36,9% no sexo masculino e 40,8% no sexo feminino, se utilizados os critérios da IDF⁹.

A etiopatogenia da SM é controversa. No entanto, a evidência sugere que os principais fatores responsáveis pela ocorrência dos seus componentes são a resistência à insulina e a obesidade visceral^{10,11}, motivo pelo qual o tratamento da obesidade é considerado o primeiro objetivo terapêutico nestes doentes^{12,13}.

Em doentes com obesidade grau 3 ou grau 2 com comorbilidades associadas, a cirurgia bariátrica demonstrou atingir resultados superiores aos obtidos com terapêutica médica, sendo o único tratamento que permite uma perda de peso sustentada que varia entre 50-75% do excesso de peso corporal, consoante o tipo de técnica cirúrgica utilizada¹⁴, assim como, ser igualmente eficaz no tratamento e remissão clínica de várias patologias associadas, incluindo a DM2 e SM, motivos pelos quais é o tratamento recomendado pelo *National Institutes of Health* nos doentes com antecedentes de falência da terapêutica convencional¹⁵⁻¹⁸.

A cirurgia bariátrica pode ser classificada em restritiva ou mal absorptiva, consoante o mecanismo de ação pelo qual é induzida

a perda de peso¹⁹. As cirurgias puramente restritivas limitam a ingestão alimentar através da formação de uma pequena bolsa gástrica (gastroplastia, banda gástrica ajustável e gastrectomia vertical), enquanto os procedimentos puramente mal absorptivos, como o bypass jejunoileal, atualmente abandonado devido ao desenvolvimento de efeitos secundários graves, limitam a absorção dos nutrientes²⁰, tendo sido substituído por procedimentos do tipo misto, que combinam o efeito restritivo com a malabsorção de micronutrientes (bypass gástrico proximal em Y de Roux) e/ou macronutrientes (bypass gástrico distal e desvio biliopancreático). As intervenções bariátricas mais utilizadas atualmente são o bypass gástrico e a gastrectomia vertical¹⁹.

O bypass gástrico proximal consiste em criar uma pequena bolsa gástrica que não inclui o fundo do estômago (componente restritivo), uma anastomose gastrojejunal em Y de Roux, de forma a fazer *bypass* do estômago excluído, duodeno e intestino delgado proximal, e em criar um canal biliopancreático de 50 cm e um canal alimentar de 150 cm²¹. O bypass gástrico demonstrou ter efeitos metabólicos benéficos, especialmente na DM2, com a melhoria do controlo glicémico^{22,23} ou remissão clínica da doença até 85% dos casos^{22,24}, frequentemente a preceder uma perda de peso substancial, sendo considerado um procedimento bariátrico muito equilibrado, pela elevada taxa de sucesso e pequena taxa de efeitos adversos e complicações²². A gastrectomia vertical é um procedimento decorrente de outro mais complexo, a derivação biliopancreática tipo *duodenal switch*, no qual se realiza uma ressecção da maior parte da grande curvatura gástrica, criando-se um estômago tubular com menor capacidade e mais resistente às forças de distensão, como componente restritivo e uma derivação biliopancreática como componente mal absorptivo²⁵⁻²⁷. Pelo risco cirúrgico, este procedimento é geralmente realizado em 2 tempos operatórios, no qual a gastrectomia vertical é realizada no primeiro tempo²⁷. A gastrectomia vertical utilizada como procedimento bariátrico restritivo isoladamente é uma técnica mais recente, que se difundiu após se ter verificado que frequentemente permitia uma perda de peso suficiente para melhorar as comorbilidades dos doentes^{28,29}. A gastrectomia vertical, ao retirar a maior parte da grande curvatura gástrica, é ainda responsável por depletar o estômago de células produtoras de grelina, uma hormona gastrointestinal que estimula o apetite e promove o aumento ponderal^{29,30}. A perda de peso obtida após a gastrectomia vertical é superior à observada após colocação de banda gástrica ajustável³¹ e tem sido relatada como sendo semelhante à observada após o bypass gástrico³⁰. Alguns estudos têm ainda demonstrado que a gastrectomia vertical está associada a uma elevada taxa de melhoria e remissão da DM2, bem como de outras comorbilidades³². Estudos anteriores de pequenas dimensões, e com um tempo de seguimento após as cirurgias de um ano, sugerem que a gastrectomia vertical e o bypass gástrico, são igualmente eficazes na perda de peso e remissão das comorbilidades relacionadas com a obesidade³³⁻³⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos da gastrectomia vertical e do bypass gástrico com ansa biliopancreática longa, designado por bypass metabólico, na perda ponderal e na resolução dos critérios da SM, assim como a ocorrência de complicações médicas e cirúrgicas associadas, e necessidade de terapêutica farmacológica.

Material e métodos

Este estudo incluiu todos os doentes que reuniam critérios de SM (n = 48), do total dos doentes obesos submetidos a gastrectomia vertical (n = 373) na Clínica Universitária de Cirurgia II do Hospital de Santa Maria, no período compreendido entre agosto de 2007 e agosto de 2011; e doentes com critérios de SM (n = 121), do total de doentes obesos submetidos a bypass gástrico (n = 696) no Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, entre julho de 2004 e fevereiro de 2010. Os doentes com SM submetidos ao bypass metabólico foram selecionados entre o total dos doentes com SM (n = 172), de acordo com as características antropométricas no momento da cirurgia, de modo a poderem ser comparados com os doentes submetidos a gastrectomia vertical. O diagnóstico da SM baseou-se nos critérios harmonizados, nomeadamente glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL, tensão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou tensão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, triglicérideos ≥ 150 mg/dL, colesterol *high density lipoprotein* (HDL) < 40 mg/dL no sexo masculino e < 50 mg/dL no sexo feminino ou terapêutica com hipoglicemiantes, anti-hipertensores ou hipolipemiantes; com a particularidade de ter sido utilizado o índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 como marcador indireto de obesidade visceral, em substituição da medição do perímetro abdominal, de acordo com as recomendações do *National Institutes of Health*, pela dificuldade em determinar o local de medição do perímetro da cintura nestes doentes³⁶.

A gastrectomia vertical consistiu na elaboração de um tubo gástrico à custa da pequena curvatura gástrica, na qual após secção do grande epíplon, de forma a entrar na retrocavidade dos epíploones, o estômago foi entubado com uma sonda tipo Fouchet 32 Fr introduzida até ao piloro e posicionada em justaposição à pequena curvatura gástrica; a gastrectomia foi realizada com início a 5 cm do piloro, utilizando um agrafador linear cortante e articulável (Echelon™ Flex 60 Endopath® Stapler, Johnson and Johnson, Nova Jérsea, EUA) com carga Ethicon Gold (ETH-ECR60D). A técnica de bypass gástrico com ansa biliopancreática longa, também designado por bypass metabólico, divergiu da técnica cirúrgica de bypass clássico apenas no comprimento da ansa biliopancreática,

sendo elaborada com 200 cm de comprimento no bypass metabólico, em comparação com 60–70 cm de comprimento utilizados na técnica do bypass clássico, tendo sido realizada como previamente descrita³⁷. Todos os doentes propostos para bypass gástrico, com critérios de SM durante o período do estudo, foram submetidos à técnica cirúrgica de bypass metabólico. Ambos os procedimentos foram realizados por via laparoscópica.

Todos os doentes incluídos no estudo tinham um tempo de seguimento após a cirurgia de um mínimo de 6 meses e foram acompanhados por uma equipa multidisciplinar que integra as especialidades de cirurgia geral, endocrinologia, dietética ou nutrição e psicologia; tendo sido submetidos a avaliações clínicas, antropométrica e analítica pré e pós-operatórias. Em todos os doentes de ambos os grupos foi instituída suplementação polivitamínica profilática após a cirurgia. Foram igualmente registadas todas as complicações *major* e *minor*, cirúrgicas e médicas, do pós-operatório.

Análise estatística

Foram determinados a média, o mínimo, o máximo e o desvio padrão para as variáveis contínuas. As variáveis nominais e ordinais são apresentadas em frequências absolutas ou percentuais. Para comparação das médias ao longo do tempo dentro dos grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido de um teste *post hoc* de Dunn. Para comparar os valores entre os diferentes grupos, foi utilizado o teste t de Student emparelhado. Na análise das variáveis nominais e ordinais, foi utilizado o teste do X^2 . O valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados com recurso ao *software* Graphpad Prism 5.04 e o SPSS Statistics 21.

Resultados

À data da cirurgia, os 2 grupos de doentes eram semelhantes quanto à idade, sexo, peso, IMC, perfil lipídico e presença de critérios de SM, embora a glicemia em jejum e a percentagem de doentes com HTA e DM2 fossem significativamente maiores nos doentes submetidos a bypass gástrico (tabela 1).

O grupo de doentes submetidos a gastrectomia vertical era constituído por 81% (n = 39) de indivíduos do sexo feminino e 19% (n = 9) do sexo masculino, com idade média de 47 ± 10 anos e IMC médio de $47,3 \pm 6,5$ kg/m². Destes, 44% (n = 21) estavam sob terapêutica antidiabética, 62% (n = 29) sob terapêutica anti-hipertensiva e 23% (n = 11) sob terapêutica antilipídica.

Tabela 1

Características antropométricas, clínicas e analíticas dos 2 grupos de doentes no pré-operatório

	Gastrectomia vertical (n = 48)	Bypass gástrico metabólico (n = 116)	Valor p
Idade (anos)	47 ± 10	48 ± 9	0,5
Sexo (feminino, %)	81	84	0,8
Peso (kg)	122,5 ± 19,2	117,4 ± 14,5	0,1
IMC (kg/m ²)	47,3 ± 6,5	45,5 ± 6,2	0,1
Tratamento com antidiabéticos (sim, %)	44	60	0,06
Tratamento com anti-hipertensores (sim, %)	62	77	0,08
Tratamento com antilipídicos (sim, %)	23	42 ^a	0,03
Glicose em jejum (mg/dL)	108 ± 35	119 ± 28 ^b	0,001
Triglicéridos (mg/dL)	158 ± 55	166 ± 83	0,7
Colesterol-HDL (mg/dL)	45 ± 9	46 ± 10	0,6
Critérios de síndrome metabólica			
IMC ≥ 30 (%)	100	100	1
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	56	85 ^b	0,001
TA $\geq 130/85$ e/ou tratamento (sim, %)	75	92 ^b	0,004
Tg ≥ 150 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	75	69	0,6
HDL $< 40/50$ mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	79	81	0,8
Síndrome metabólica (sim, %)	100	100	1

^a Teste de chi quadrado.

^b Teste t de Student (Mann-Whitney).

Tabela 2
Características dos doentes submetidos a gastrectomia vertical ao longo do tempo

	Pré-operatório	6 meses (n=48)	12 meses (n=48)	24 meses (n=33)	Valor p
Peso (kg)	122,5 ± 19,2	91,3 ± 15,0***	85,0 ± 16,7***	86,7 ± 17,9***	(a)
IMC (kg/m ²)	47,3 ± 6,5	35,4 ± 5,8***	32,9 ± 6,3***	34,1 ± 7,3***	(a)
%EIMCP (%)		55,4 ± 16,3	67,0 ± 20,6	62,5 ± 25,0	NS
Tratamento com antidiabéticos (sim, %)	44	10**	10**	19*	(a)
Tratamento com anti-hipertensores (sim, %)	62	21***	19***	32**	(a)
Tratamento com antilipídicos (sim, %)	23	10	8	16	NS
Glicose em jejum (mg/dl)	108 ± 35	91 ± 30**a	80 ± 14***a	94 ± 25**b	(a), (b)
Triglicéridos (mg/dl)	158 ± 55	109 ± 22***	99 ± 77***a,b	91 ± 33***	(a), (b)
Colesterol-HDL (mg/dl)	45 ± 9	50 ± 9*	55 ± 8***	59 ± 15***	(a)
IMC ≥ 30	100	83**	63***a,b	70***	(a), (b)
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	56	19***	13***	25*	(a)
TA ≥ 130/85 e/ou tratamento (sim, %)	75	27***	23***	41**	(a)
Tg ≥ 150 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	75	15***	15***	24***	(a)
HDL < 40/50 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	79	46***	17***a,b	32***	(a), (b)
Síndrome metabólica (sim, %)	100	21***	15***	33***	(a)

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; (a) vs. inicial; (b) vs. observação anterior. ANOVA com análise post-hoc de Dunns.

O grupo de doentes submetidos a bypass gástrico era constituído por 84% (n=97) de indivíduos do sexo feminino e 16% (n=19) do sexo masculino, com idade média de 48 ± 9 anos e IMC de 45,5 ± 6,2 kg/m². Destes doentes, 60% (n=70) estava sob terapêutica antidiabética, 77% (n=88) sob terapêutica anti-hipertensiva e 42% (n=47) sob terapêutica antilipídica (tabela 1).

Após a gastrectomia vertical, observou-se uma diminuição significativa do peso e IMC desde os 6 meses (91,3 ± 15 kg e 35,4 ± 5,8 kg/m²; p < 0,001) até aos 24 meses de pós-operatório (86,7 ± 17,9 kg e 34,1 ± 7,3 kg/m²), embora ocorresse um aumento não significativo entre os 12 meses (85,0 ± 15,0 kg e 32,9 ± 6,3 kg/m²) e os 24 meses de seguimento, pelo que a percentagem de excesso de IMC perdido (EIMCP) máxima foi de 67,0 ± 20,6% aos 12 meses de seguimento, com uma diminuição não significativa aos 24 meses para 62,5 ± 25,02%. Pelo contrário, a glicose em jejum diminuiu significativamente até aos 12 meses de seguimento (108 ± 35 vs. 80 ± 14 mg/dl, p < 0,01), sofrendo um aumento significativo aos 24 meses (94 ± 25 mg/dl, p < 0,01). Por sua vez, a tensão arterial e os triglicéridos diminuíram, até aos 24 meses de seguimento, enquanto o colesterol-HDL aumentou no mesmo período de tempo. A percentagem de doentes tratados com antidiabéticos e anti-hipertensores diminuiu significativamente após a cirurgia, assim como com fármacos antilipídicos, embora sem significado estatístico. A percentagem de doentes com critérios de SM diminuiu significativamente após a cirurgia, atingindo o valor mínimo de 15% (p < 0,01) aos 12 meses, seguida de um aumento não significativo para 33% aos 24 meses (tabela 2).

No grupo de doentes submetidos a bypass gástrico metabólico, o peso e o IMC diminuíram significativamente após a cirurgia,

apresentando valores mínimos após 12 meses (79,9 ± 12,6 kg e 30,8 ± 5,1 kg/m²; p < 0,05), tendo-se verificado igualmente um aumento não significativo aos 24 meses de pós-operatório (80,5 ± 12,3 kg e 31,3 ± 5,0 kg/m²). A percentagem de EIMCP foi máxima aos 12 meses de pós-operatório 75,6 ± 28,1% (p < 0,001), diminuindo para 71,7 ± 17,5% aos 24 meses (p=NS). A glicose em jejum, tensão arterial e triglicéridos diminuíram significativamente ao longo do tempo, enquanto o colesterol-HDL aumentou significativamente ao longo dos 24 meses até ao valor máximo de 57 ± 10 mg/dl (p < 0,001). A percentagem de doentes tratados com antidiabéticos, anti-hipertensores e antilipídicos diminuiu significativamente ao longo dos 24 meses após a cirurgia, assim como a prevalência da SM diminuiu, passando de 100% no pré-operatório para 30% (p < 0,01) aos 24 meses (tabela 3).

Quando comparados os 2 procedimentos cirúrgicos, verificou-se que, embora os doentes submetidos a bypass gástrico apresentassem um IMC significativamente menor ao longo de todo o seguimento e a percentagem de doentes com SM fosse significativamente menor nos doentes submetidos a gastrectomia vertical ao fim do primeiro ano, aos 24 meses após a cirurgia, não havia diferenças na percentagem de EIMCP e percentagem de doentes com critérios de SM. No entanto, apesar dos doentes submetidos a bypass gástrico no pré-operatório apresentarem glicose em jejum e uso de antidiabéticos significativamente maior do que os doentes submetidos a gastrectomia vertical, no pós-operatório, deixaram de se observar diferenças estatisticamente significativas nestes parâmetros. Pelo contrário, a percentagem de doentes com tensão arterial elevada e/ou tratamento com anti-hipertensores manteve-se significativamente mais elevada nos doentes submetidos a bypass

Tabela 3
Características clínicas e analíticas dos doentes submetidos a bypass gástrico metabólico

	Pré-operatório	6 meses (n=116)	12 meses (n=114)	24 meses (n=96)	Valor p*
Peso (kg)	117,4 ± 14,5	85,5 ± 12,5***	79,9 ± 12,6***a,b	80,5 ± 12,3***	(a), (b)
IMC (kg/m ²)	45,5 ± 6,2	33,1 ± 5,3***	30,8 ± 5,1***a,b	31,3 ± 5,0***	(a), (b)
%EIMCP (%)		62,7 ± 16,1	75,6 ± 28,1***b	71,7 ± 17,5 ^c	(b), (c)
Tratamento com antidiabéticos (sim, %)	60	17***	12***	17***	(a)
Tratamento com anti-hipertensores (sim, %)	77	36***	32***	38***	(a)
Tratamento com antilipídicos (sim, %)	42	8***	8***	9***	(a)
Glicose em jejum (mg/dl)	119 ± 28	91 ± 25***	87 ± 7***	90 ± 12***	(a)
Triglicéridos (mg/dl)	166 ± 83	103 ± 38***	94 ± 42***	96 ± 50***	(a)
Colesterol-HDL (mg/dl)	46 ± 10	45 ± 11	53 ± 10***a,b	57 ± 10***a,b	(a), (b)
IMC ≥ 30	100	73***	48***a,b	52***a,b	(a), (b)
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	85	26***	18***	23***	(a)
TA ≥ 130/85 e/ou tratamento (sim, %)	92	86	81*	76***	(a)
Tg ≥ 150 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	69	19***	15***	15***	(a)
HDL < 40/50 mg/dL e/ou tratamento (sim, %)	81	70***	38***a,b	30***a,b	(a), (b)
Síndrome metabólica (sim, %)	100	65***	33***a,b	30***a,b	(a), (b)

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; (a) vs. inicial; (b) vs. observação anterior; (c) vs. 6 Meses. ANOVA com análise post-hoc de Dunns.

Tabela 4

Comparação entre os 2 grupos ao longo do seguimento

	Pré-operatório		6 meses		12 meses		24 meses	
	GV	BM	GV	BM	GV	BM	GV	BM
Peso	122,5 ± 19,2	117,2 ± 14,5	91,3 ± 15	85,5 ± 12,5*	85,0 ± 16,6	79,9 ± 12,6	86,7 ± 17,9	80,5 ± 12,3
IMC	47,3 ± 6,5	45,5 ± 6,2	35,4 ± 5,8	33,1 ± 5,3*	32,9 ± 6,3	30,8 ± 5,1***	34,1 ± 7,3	31,3 ± 5,0*
%EIMCP	0	0	55,4 ± 16,3	62,7 ± 16,1*	67,0 ± 20,6	75,6 ± 28,0**	62,5 ± 25	71,7 ± 17,5
Antidiabéticos (%)	44	60	10	17	10	12	19	17
Anti-hipertensores (%)	62	77	21	36	19	32	32	38
Antidislipidémico (%)	23	42 [†]	10	8	8	8	16	9
Glicose em jejum (mg/dl)	108 ± 35	119 ± 28	91 ± 30	91 ± 25	80 ± 14	87 ± 7**	94 ± 25	90 ± 12
Triglicéridos (mg/dl)	158 ± 55	166 ± 83	109 ± 22	103 ± 38	99 ± 77	94 ± 42	91 ± 33	96 ± 50
Colesterol-HDL (mg/dl)	45 ± 9	46 ± 10	50 ± 9	45 ± 11**	55 ± 8	53 ± 10	59 ± 15	57 ± 10
IMC ≥ 30 (%)	100	100	83	73	63	48	70	52
Glicose em jejum ≥ 100 mg/dL e/ou tratamento (%)	56	85 ^{†††}	19	26	13	18	25	23
TA ≥ 130/85 e/ou tratamento (%)	75	92 ^{††}	27	86 ^{†††}	23	81 ^{†††}	41	76 ^{††}
Tg ≥ 150 mg/dL e/ou tratamento (%)	75	69	15	19	15	15	24	15
HDL < 40/50 mg/dL e/ou tratamento (%)	79	81	46	70 ^{††}	17	38 [†]	32	30
Síndrome metabólica (%)	100	100	21	65 ^{†††}	15	33 [†]	33	30

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 (teste t Student); † p < 0,05; †† p < 0,01; ††† p < 0,001 (teste qui-quadrado).

gástrico ao longo de todo seguimento. Por sua vez, a diminuição dos triglicéridos e o aumento do colesterol-HDL foi semelhante nos 2 grupos ao longo do seguimento (tabela 4).

No pós-operatório dos doentes submetidos a gastrectomia vertical foram registadas as seguintes complicações *major*: fístulas (n = 2; 4%), suboclusão (n = 1; 2%), hemorragia digestiva alta (n = 1; 2%), hematoma da parede abdominal (n = 1; 2%) e hemorragia intra-operatória (n = 1; 2%); enquanto as complicações *minor* registadas incluíram: anemia (n = 14; 29%), défice de ferro (n = 14; 29%), défice de vitamina B12 (n = 9; 19%), défice de ácido fólico (n = 26; 54%), vômitos (n = 6; 13%), epigastralgias (n = 5; 10%), refluxo gastroesofágico (n = 4; 8%) e disfagia (n = 2; 4%). No pós-operatório dos doentes submetidos a bypass gástrico metabólico foram registadas as seguintes complicações *major*: perfuração esofágica (n = 1; 1%), fístula da anastomose gastrojejunal (n = 7; 6%), perfuração ileal (n = 1; 1%), abscesso intra-abdominal (n = 2; 2%), *leak* da anastomose gastrojejunal (n = 1; 1%) e estenose da anastomose gastrojejunal (n = 1; 1%); e ainda as complicações *minor*: anemia (n = 35; 30%), défice de ferro (n = 18; 16%), défice de vitamina B12 (n = 39; 34%) e défice de ácido fólico (n = 9; 8%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto à ocorrência de complicações pós-operatórias *major*, embora os doentes submetidos a gastrectomia vertical apresentassem maior prevalência de défice de ferro (p < 0,001) e de ácido fólico (p < 0,001) e os doentes submetidos a bypass gástrico metabólico apresentassem uma prevalência mais elevada de anemia e de défice de vitamina B12 (p < 0,05). Os doentes submetidos a gastrectomia vertical apresentaram complicações que não foram registadas nos doentes submetidos a bypass gástrico, nomeadamente vômitos, disfagia, refluxo gastroesofágico e epigastralgias.

Discussão

A prevalência de obesidade e SM têm vindo a aumentar gradualmente, constituindo um problema substancial de saúde pública, uma vez que os doentes com SM têm o dobro do risco de desenvolver doença cardiovascular nos 5-10 anos seguintes e um risco 5 vezes maior de desenvolver DM2^{2,9,38-40}. A redução ponderal e o tratamento da obesidade visceral demonstraram ter efeitos benéficos na remissão da SM e prevenção ou melhoria das suas complicações tardias^{12,13}. Em doentes com IMC superior a 35 kg/m² com comorbilidades associadas, tais como a DM2 e SM, o recurso à cirurgia bariátrica, demonstrou permitir uma redução ponderal

sustentada e com resultados superiores aos geralmente obtidos com terapêutica médica, variando entre 50-75% a percentagem do excesso de peso corporal perdido consoante o tipo de técnica cirúrgica utilizada¹⁴, e ainda permitir a remissão clínica da SM ou melhoria dos parâmetros metabólicos associados¹⁵⁻¹⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos de 2 técnicas de cirurgia bariátrica – a gastrectomia vertical e o bypass gástrico metabólico – na perda de peso e na resolução dos critérios da SM, assim como a ocorrência de complicações médicas e cirúrgicas associadas a estes procedimentos.

Após a cirurgia, ambos os grupos apresentaram uma diminuição significativa do IMC e aumento do EIMCP, que foi máxima aos 12 meses de seguimento, embora os doentes submetidos a bypass gástrico metabólico apresentassem valores de IMC significativamente menores ao longo de todo o seguimento e uma percentagem de EIMCP significativamente maior durante o primeiro ano de pós-operatório. Esta redução ponderal esteve associada a uma remissão significativa de todos os critérios de diagnóstico de SM, com uma taxa de remissão aos 2 anos de pós-operatório semelhante entre os 2 grupos, embora com perfis de evolução distintos, uma vez que a gastrectomia vertical se associou a uma taxa de remissão da SM superior nos primeiros 6 meses, enquanto após o bypass gástrico a SM apresentou uma taxa de remissão inicialmente mais lenta mas progressiva ao longo de todo o seguimento. Ambos os grupos de doentes tiveram uma diminuição significativa na necessidade de tratamento farmacológico com antidiabéticos e anti-hipertensores, com exceção do uso de antidislipidémicos que não se alterou significativamente nos doentes submetidos a gastrectomia vertical. Embora tenha sido observada uma melhoria de todos os parâmetros associados ao SM durante o primeiro ano após as cirurgias, observou-se uma deterioração não significativa no segundo ano para ambos os procedimentos, pelo que se torna importante reavaliar a repercussão destas intervenções também a longo prazo.

No pré-operatório, a percentagem de doentes com glicose em jejum ≥ 100 mg/dl e/ou tratamento com antidiabéticos nos doentes submetidos a bypass gástrico era significativamente maior do que nos doentes submetidos a gastrectomia vertical, no entanto, no pós-operatório os 2 grupos deixaram de apresentar diferenças estatisticamente significativas, o que sugere a possível existência de um mecanismo hipoglicémico específico associado à técnica de bypass gástrico utilizada no presente estudo, tal como já sugerido em observações anteriores^{22,23,37,41-43}. Pelo contrário,

a diferença observada na percentagem de doentes com tensão arterial elevada e/ou tratamento com anti-hipertensores que era mais elevada nos doentes submetidos a bypass gástrico no pré-operatório, manteve-se ao longo do seguimento.

Verificou-se que apesar das 2 técnicas cirúrgicas terem complexidades distintas, não houve diferenças estatisticamente significativas relativamente às complicações *major*, tal como já tinha sido demonstrado em estudos comparativos prévios^{30,33,34}.

A principal limitação deste estudo foi ter sido realizado com doentes provenientes de 2 centros de tratamento da obesidade e acompanhados por equipas de profissionais distintos, o que torna a comparação dos resultados entre as 2 técnicas menos consistente, especialmente no que concerne à prática de terapêuticas farmacológicas. Apesar da limitação referida, este estudo permitiu demonstrar que a gastrectomia vertical, inicialmente considerada uma técnica puramente restritiva, permite uma redução ponderal e taxa de remissão da SM semelhante à obtida com o bypass gástrico, uma cirurgia do tipo misto. Estes resultados corroboram que a gastrectomia vertical não deve ser considerada apenas uma técnica restritiva, mas também uma cirurgia metabólica, uma vez que envolve também mecanismos hormonais complexos ao remover o fundo gástrico e alterar os níveis plasmáticos de grelina, que poderão ajudar a explicar a perda ponderal e melhoria das co-morbilidades metabólicas³⁰, tal como advogado por várias sociedades científicas, tais como a American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders²⁸ e a Sociedade Portuguesa de Cirurgia da Obesidade e Doenças Metabólicas.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que em doentes obesos, a redução ponderal com recurso à cirurgia bariátrica permite induzir a remissão dos critérios da SM. Quando comparadas as técnicas cirúrgicas, gastrectomia vertical e bypass gástrico, demonstraram ser igualmente seguras e eficazes na redução do excesso ponderal e na remissão dos critérios de SM aos 24 meses de seguimento, com melhoria do controle glicémico, tensão arterial e perfil lipídico, bem como na descontinuação da terapêutica farmacológica para estas comorbilidades. Os efeitos observados na melhoria do controle glucídico após o bypass gástrico sugerem a possível existência de um mecanismo hipoglicemiante específico associado a esta técnica cirúrgica.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

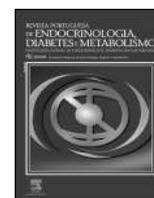
Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Fátima Carepa, do Hospital de Santa Maria, e à Dra. Marta Guimarães, do Hospital de São Sebastião, pelo apoio na pesquisa bibliográfica e recolha de dados, assim como a todos os membros das Consultas Multidisciplinares de Tratamento Cirúrgico da Obesidade dos Hospitais de Santa Maria e São Sebastião que foram responsáveis pela avaliação e seguimento clínico dos doentes do presente estudo.

Bibliografia

- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635–43.
- Do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003–2005. *Obes Rev*. 2008;9(1):11–9.
- NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991;115(12):956–61.
- Buchwald H, Consensus Conference P. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2005;1(3):371–81.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777–822.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745–9.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066–76.
- Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Investigators Vs. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk—results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495–529.
- Raposo LS, Ana Cristina Estudo PORMETS Resultados Preliminares [citado 6 Mar 2013] Disponível em: <http://www.spedm-geir.org/site/download/pormets.pdf>2013.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
- Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: Rationale and strategies: A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2067–73.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
- Kral JG, Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(8):574–83.
- Madan AK, Orth W, Ternovits CA, Tichansky DS. Metabolic syndrome: Yet another co-morbidity gastric bypass helps cure. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(1):48–51, discussion 51.
- Lee WJ, Huang MT, Wang W, Lin CM, Chen TC, Lai IR. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg*. 2004;139(10):1088–92.
- Rossi M, Barretto Ferreira da Silva R, Chaves Alcantara G Jr, Regina PF, Martin Bianco Rossi F, Serpa Neto A, et al. Remission of metabolic syndrome: A study of 140 patients six months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(5):601–6.
- Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950–2000. *Obes Surg*. 2002;12(5):705–17.
- Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JP, Woodward ER. Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med*. 1983;308(17):995–9.
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*. 1967;47(6):1345–51.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3), 248–56.e5.
- MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(3):213–20, discussion 20.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753–61.
- Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg*. 1993;3(1):29–35. PubMed PMID: 10757900.

26. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998;8(3):267–82.
27. Felberbauer FX, Langer F, Shakeri-Manesch S, Schmaldienst E, Kees M, Kriwanek S, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: Intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. *Obes Surg.* 2008;18(7):814–8.
28. Deitel M, Crosby RD, Gagner M. The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007. *Obes Surg.* 2008;18(5):487–96.
29. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010;20(5):535–40.
30. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008;247(3):401–7.
31. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: Effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg.* 2005;15(7):1024–9.
32. Silecchia G, Boru C, Pecchia A, Rizzello M, Casella G, Leonetti F, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg.* 2006;16(9):1138–44.
33. Leyba JL, Aulestia SN, Llopis SN. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study of 117 patients. *Obes Surg.* 2011;21(2):212–6.
34. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250(2):234–41.
35. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblan D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(9):1077–82.
36. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
37. Nora M, Guimaraes M, Almeida R, Martins P, Goncalves G, Freire MJ, et al. Metabolic laparoscopic gastric bypass for obese patients with type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2011;21(11):1643–9.
38. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: Current state of the evidence. *Diabetes care.* 2008;31(9):1898–904.
39. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2003;108(13):1541–5.
40. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–9.
41. Demaria EJ, Winegar DA, Pate VW, Hutcher NE, Ponce J, Pories WJ. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Ann Surg.* 2010;252(3):559–66, discussion 66–7.
42. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(2):109–15.
43. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science.* 2013;341(6144):406–10.



Artigo original

Avaliação do impacto da sobrecarga de ferro na diabetes *mellitus* tipo 1



Sofia Gouveia*, Cristina Ribeiro e Francisco Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de abril de 2014

Aceite a 21 de maio de 2015

On-line a 10 de julho de 2015

Palavras-chave:

Sobrecarga de ferro

Hemocromatose hereditária

Diabetes *mellitus* tipo 1

Secreção de insulina

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a relação entre sobrecarga de ferro e idade de diagnóstico, grau de secreção de insulina e controlo glicémico numa coorte de doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1).

Métodos: Incluíram-se doentes caucasianos com DMT1 sem outras comorbilidades relevantes. A amostra foi caracterizada relativamente ao género, idade no momento do diagnóstico, idade atual, duração da doença, doseamento do peptídeo C, HbA1c, saturação da transferrina e ferritina. Foram pesquisadas correlações entre os diferentes parâmetros. Os doentes com alterações da cinética do ferro mantidas foram submetidos a estudo do gene HFE.

Resultados: Incluíram-se 166 doentes. A média foi de $17,1 \pm 11,1$ anos para a idade no momento do diagnóstico, $30,8 \pm 12,7$ anos para a idade atual e $13,4 \pm 9,1$ anos para a duração da doença. O estudo laboratorial revelou um nível médio de peptídeo C de $0,16 \pm 0,33$ ng/mL, de HbA1c de $9,0 \pm 2,0\%$, de saturação da transferrina de $29,0 \pm 11,4\%$ e de ferritina de $84,0 \pm 81,5$ ng/mL. O peptídeo C correlacionou-se inversamente com a duração da doença e diretamente com os níveis de ferritina e a saturação de transferrina. A ferritina correlacionou-se diretamente com a idade de diagnóstico e idade atual. Obteve-se correlação inversa entre a HbA1c e a idade atual.

Conclusões: A sobrecarga de ferro associou-se a maior preservação da secreção de insulina e a idades de diagnóstico mais avançadas, sem efeito deletério sobre o controlo metabólico. Atendendo a que a sobrecarga de ferro pode ser um fator precipitante tardio para a DMT1, o estudo da cinética do ferro em doentes com DMT1 poderá contribuir para estabelecer o diagnóstico precoce de hemocromatose e assim garantir a manutenção da qualidade de vida destes doentes.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Assessment of iron overload impact over type 1 diabetes *mellitus*

A B S T R A C T

Objective: To assess the relation between iron overload and age at diagnosis, insulin secretion and glycaemic control on a cohort of patients with type 1 diabetes.

Methods: Caucasian patients with type 1 diabetes and no other significant comorbidities were included. They were characterized on what concerns to gender, age at diagnosis, current age, disease's duration, C-peptide, A1 C, transferrin saturation and ferritin. Correlations among different parameters were sought. Patients with maintained iron kinetics abnormalities underwent HFE testing.

Results: We included 166 patients. The average age at diagnosis was of 17.1 ± 11.1 years, current age of 30.8 ± 12.7 years and disease's duration of 13.4 ± 9.1 years. The laboratory study revealed an average C-peptide of 0.16 ± 0.33 ng/mL, A1 C of $9.0 \pm 2.0\%$, transferrin saturation of $29.0 \pm 11.4\%$ and ferritin of 84.0 ± 81.5 ng/mL. C-peptide correlates inversely with disease's duration and directly with ferritin and transferrin saturation. Ferritin correlates directly with age at diagnosis and current age. An inverse correlation between A1 C and current age was attained.

Keywords:

Iron overload

Hereditary hemochromatosis

Type 1 diabetes *mellitus*

Insulin secretion

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sofiagouveia@gmail.com (S. Gouveia).

Conclusions: Iron overload is related with greater maintenance of insulin secretion and older age at diagnosis, without harmful influence over glycemetic control. Considering that iron overload may be an environmental trigger for late-onset type 1 diabetes, iron kinetics evaluation in patients with type 1 diabetes might be helpful to settle an early diagnosis of hemochromatosis and therefore ensure preservation of quality of life in these patients.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A sobrecarga de ferro pode ser hereditária ou secundária. A hemocromatose hereditária engloba os seguintes subgrupos: tipo 1 (gene HFE), 2A (gene HJV), 2B (gene HAMP), 3 (gene TFR2) e 4 (gene SLC40A1). A sobrecarga de ferro secundária pode ser atribuível a doenças hepáticas crónicas, a anemias associadas a sobrecarga de ferro e a sobrecarga parentérica de ferro. Consideram-se como síndromes multifatoriais a atransferrinemia congénita, aceruloplasminemia, sobrecarga de ferro neonatal e sobrecarga de ferro africana¹⁻⁵.

A hemocromatose hereditária ligada ao gene HFE é a causa genética mais comum de sobrecarga de ferro. A prevalência estimada é de um caso por cada 220-250 indivíduos de origem caucasiana. A hemocromatose hereditária com fenótipo característico associa-se maioritariamente ao genótipo C282Y/C282Y, estando implicados com menor frequência os genótipos C282Y/H63D e C282Y/S65 C^{1-3,6,7}.

Considerando a população de origem caucasiana, a frequência alélica estimada das mutações C282Y, H63D e S65 C é de, respetivamente, 6,2, 14 e 0,5%. Apesar de ser mais frequente, a mutação H63D é considerada um polimorfismo *minor* (tal como a mutação S65 C), com penetrância muito reduzida. Assim, a homozigotia H63D e a heterozigotia composta C282Y/H63D e C282Y/S65 C podem condicionar sobrecarga ligeira de ferro, sem doença clínica evidente na ausência de outros cofatores de risco (esteatose hepática não alcoólica, hepatopatia alcoólica, hepatite viral crónica, porfiria cutânea tardia, anemia com sobrecarga de ferro, obesidade)^{1-3,5,6,8}.

Em Portugal, a frequência alélica das mutações C282Y e H63D é de, respetivamente, 5,8 e 19,4% no Norte, 4,6 e 20% no Centro, 3 e 15% em Lisboa e Vale do Tejo, 2,3 e 18,2% no Alentejo, 0,9 e 16,8% no Algarve, 2,1 e 17,6% nos Açores e 0,33 e 20,5% na Madeira⁸⁻¹⁰.

A hemocromatose hereditária, que tem uma penetrância estimada de 13,5% quando implicado o genótipo C282Y/C282Y, pode cursar com manifestações hepáticas, cardiovasculares, osteoarticulares, cutâneas e endocrinológicas. A mortalidade decorre de complicações como a insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular^{1,3,6,11}.

A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) defende a realização de rastreio em indivíduos com antecedentes familiares de hemocromatose, manifestações clínicas ou alterações bioquímicas e/ou imagiológicas sugestivas de sobrecarga de ferro. O estudo do gene HFE deverá ser efetuado em doentes que evidenciem saturação de transferrina igual ou superior a 45% e/ou ferritina elevada (caso a elevação da saturação de transferrina seja confirmada numa avaliação em jejum)¹.

O doseamento da ferritina como marcador da reserva de ferro caracteriza-se por sensibilidade elevada, com a vantagem de apresentar menor variabilidade biológica do que a saturação de transferrina. Contudo, a especificidade deste parâmetro analítico é comprometida pela frequência de resultados falsos positivos em doentes com antecedentes de etilismo, hepatite viral crónica, doença hepática não alcoólica, doença inflamatória crónica, infeção, neoplasia, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica^{1-3,6,11}.

O aumento do aporte de ferro, saturações de transferrina elevadas e a homozigotia para a mutação C282Y associam-se a aumento de risco para a diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1)^{7,12,13}.

Ellervik et al. demonstraram que em doentes com DMT1 de manifestação tardia (diagnóstico estabelecido após os 30 anos de idade) uma saturação de transferrina elevada, avaliada num momento variável após o diagnóstico de DMT1, constitui um fator preditivo de mortalidade independente do genótipo HFE. Concluíram ainda, por comparação com uma coorte de doentes com DMT1 em que o estudo da cinética do ferro foi realizado na primeira consulta com endocrinologista, que a avaliação precoce da saturação de transferrina se associa a um aumento da esperança de vida¹⁴.

De acordo com as recomendações da European Association for the Study of the Liver (EASL), o estudo do gene HFE deve ser ponderado em doentes com DMT1 (grau de recomendação 2 C), mas não com diabetes *mellitus* tipo 2 (grau de recomendação 1 B)⁶.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre marcadores de sobrecarga de ferro e a idade de diagnóstico, grau de secreção de insulina e controlo glicémico numa população de doentes com DMT1.

Material e métodos

O estudo realizado incluiu indivíduos caucasianos com DMT1 observados em consulta do nosso serviço no período compreendido entre 1 de julho de 2010 e 30 de setembro de 2011.

O diagnóstico de DMT1 foi considerado confirmado desde que os doentes que cumprissem os critérios de diagnóstico de diabetes *mellitus* apresentassem concomitantemente anticorpos específicos para a DMT1 positivos (anticorpos antiglutamato descarboxilase 65, antitirosina fosfatase e/ou anti-ilhéus de Langerhans) e/ou um nível de peptídeo C inferior a 0,5 ng/mL no momento do diagnóstico.

Considerou-se como critério de exclusão a presença de outra entidade clínica que pudesse interferir com o estudo da cinética de ferro, nomeadamente etilismo, neoplasia, hepatopatia, insuficiência renal e/ou anemia (ferropriva, sideroblástica, hemolítica, aplásica ou talassemia).

Cada doente selecionado foi avaliado relativamente ao género, idade no momento do diagnóstico da DMT1, idade atual e duração da doença. Através da consulta do processo clínico, obteve-se informação respeitante ao tipo de esquema de insulino terapia, dose diária total de insulina e, no caso das mulheres, relativamente ao uso de métodos contraceptivos e número de gestações de termo. O estudo laboratorial habitual englobou ainda o doseamento do peptídeo C, HbA1c, saturação da transferrina e ferritina. Os elementos da amostra com saturação de transferrina superior a 45% e/ou níveis elevados de ferritina (superiores a 200 ng/mL nas mulheres e a 250 ng/mL nos homens) foram contactados para repetir o estudo da cinética do ferro após cumprirem um período de jejum. Procedeu-se à realização do estudo do gene HFE nos doentes em que os resultados laboratoriais anómalos persistiram.

A análise estatística dos dados foi efetuada com recurso ao SPSS 18.0. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p inferior a 0,05.

Tabela 1
Caracterização da população estudada

População estudada (n = 166)	
Género masculino (n; %)	84; 50,6
Idade no momento do diagnóstico (anos)	17,1 ± 11,1
Idade atual (anos)	30,8 ± 12,7
Duração da doença (anos)	13,4 ± 9,1
Peptídeo C atual (ng/mL)	0,16 ± 0,33
HbA1c atual (%)	9,0 ± 2,0
Saturação da transferrina (%)	29,0 ± 11,4
Ferritina (ng/mL)	84,0 ± 81,5

Resultados

Foram incluídos 166 doentes caucasianos com DMT1, sendo que 50,6% da amostra era constituída por elementos do sexo masculino.

Cerca de 48,4% dos doentes (n = 159) encontravam-se sob esquema de insulino terapia intensiva funcional (com contagem de hidratos de carbono), 27% sob insulino terapia intensiva com múltiplas administrações (basal-bólus) e 20,8% sob bomba perfusora de insulina. Um número reduzido de doentes (3,8%) encontrava-se presentemente sob esquema terapêutico com insulina bifásica, por persistente incumprimento de esquemas de insulino terapia intensiva previamente instituídos. A média da dose diária de insulina da população estudada foi de 0,77 ± 0,25 U/kg de peso.

Considerando as mulheres cuja consulta do registo clínico permitiu a obtenção de informação relativa ao uso de métodos contraceptivos que possam influenciar a intensidade do fluxo da hemorragia de privação (n = 69), verificou-se que 36,2% usam um estroprogestativo (oral ou anel vaginal) e 1,4% um dispositivo intrauterino de levonorgestrel. Cerca de 69% das mulheres estudadas (n = 71) nunca tiveram uma gestação de termo (18,3% - uma; 9,9% - 2 e 2,8% - 3 gestações de termo).

A população estudada apresentava uma média de idade no momento do diagnóstico de 17,1 ± 11,1 anos e da idade atual de 30,8 ± 12,7 anos. A duração média da doença foi de 13,4 ± 9,1 anos, com um nível de peptídeo C atual de 0,16 ± 0,33 ng/mL e HbA1c atual de 9,0 ± 2,0%. Relativamente ao estudo da cinética do ferro efetuado durante o período de inclusão, a amostra apresentava uma saturação da transferrina média de 29,0 ± 11,4% e uma ferritina média de 84,0 ± 81,5 ng/mL (tabela 1).

Os níveis de peptídeo C atuais correlacionaram-se diretamente com os níveis de ferritina e com a saturação de transferrina e inversamente com a duração da doença.

Os níveis de ferritina correlacionaram-se diretamente com a idade de diagnóstico da DMT1 e com a idade atual.

Verificou-se a existência de uma correlação inversa entre o doseamento da HbA1c e a idade atual (tabela 2).

Vinte doentes (12% da amostra) apresentaram saturações de transferrina superiores a 45% e/ou níveis de ferritina elevados (superiores a 200 e 250 ng/mL no caso de mulheres e homens, respetivamente), pelo que repetiram o estudo analítico após um período de jejum. Os 10 doentes (6% da amostra) que mantiveram

Tabela 2
Correlações estatisticamente significativas encontradas

Peptídeo C	Ferritina		Saturação da transferrina		Duração da doença	
	r	p	r	p	r	p
	0,244	0,002	0,188	0,016	-0,338	<0,001
Ferritina	Idade de diagnóstico		Idade atual			
	r	p	r	p		
HbA1c	0,194	0,016	0,179	0,022		
	Idade atual					
	r	p				
	-0,196	0,044				

r: correlação de Pearson.

as alterações da cinética do ferro realizaram estudo do gene HFE. Os dados relativos à caracterização deste subgrupo e os resultados do estudo genético estão representados na tabela 3.

Considerando o subgrupo de doentes submetido a estudo genético, não foram detetados homozigotos C282Y ou heterozigotos compostos C282Y/H63D. Foi identificado um caso de homozigotia H63D, com potencial risco de desenvolver manifestações clínicas de sobrecarga de ferro (particularmente hepáticas) caso venha a apresentar concomitantemente outros cofatores de risco.

Discussão

Os níveis de ferritina e a saturação de transferrina correlacionaram-se diretamente com os níveis de peptídeo C. Verificou-se igualmente a existência de uma correlação direta entre os níveis de ferritina e a idade de diagnóstico e a idade atual.

Depreende-se dos resultados supramencionados que, em doentes com DMT1 e reservas de ferro mais significativas, as células β-pancreáticas foram comparativamente preservadas e o diagnóstico de DMT1 ocorreu em idades mais avançadas. Estes dados reforçam a hipótese, previamente descrita, de que a exposição prolongada a «sobrecarga relativa» de ferro se constitua como um fator desencadeante tardio de DMT1⁷. Alguns estudos sustentam um aumento de risco de DMT1 em indivíduos com maior aporte e reserva de ferro, mas são omissos ou inconclusivos relativamente à investigação do mecanismo fisiopatológico envolvido. Alguns autores sugerem a hipótese do ferro atuar como fator ambiental precipitante de fenómenos autoimunes de destruição das células β-pancreáticas em indivíduos geneticamente suscetíveis. Outra hipótese avançada defende que a acumulação de ferro a nível pancreático pode induzir lesão direta das células β, com subsequente redução da secreção de insulina^{12,13}.

Os resultados da nossa amostra indiciam que doentes com DMT1 e sobrecarga de ferro não apresentam (comparativamente) menor secreção de insulina (níveis de peptídeo C são reduzidos, mas detetáveis).

Consideramos que a correlação obtida entre a ferritina e a idade atual era previsível, atendendo aos dados já apresentados pelo estudo NHANES III.

O estudo NHANES III demonstrou que no sexo feminino os doseamentos de ferritina mantêm-se estáveis até aos 40-49 anos de idade, altura em que começam a aumentar progressivamente (atribuível ao efeito pós-menopausa). No sexo masculino os níveis de ferritina aumentam significativamente a partir do momento em que o surto de crescimento pubertário termina, atingindo o valor máximo entre os 30-39 anos e mantendo-se estáveis até aos 70 anos, quando começam a decair lentamente. As saturações de transferrina mantêm-se estáveis ao longo da vida¹⁵.

Observa-se um declínio progressivo da função das células β-pancreáticas em doentes com DMT1, pelo que era expectável a correlação inversa entre os níveis de peptídeo C e duração da doença que obtivemos na população estudada.

Tabela 3Caracterização dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 submetidos a estudo do gene HFE

Paciente	Sexo	Idade de diagnóstico	Idade atual	Saturação da transferrina	Ferritina	Estudo genético
1	Masculino	2	21	48	143	Normal
2	Masculino	31	33	46	340	Normal
3	Masculino	9	31	46	141	Normal
4	Feminino	19	21	47	37	Normal
5	Feminino	34	47	60	180	C282Y/N
6	Masculino	13	28	65	240	H63D/N
7	Masculino	12	20	64	115	H63D/N
8	Masculino	27	32	41	257	H63D/N
9	Masculino	38	45	38	310	H63D/N
10	Masculino	32	49	78	544	H63D/H63D

Negrito: resultados anómalos.

Constatou-se a existência de uma correlação inversa entre o valor de HbA1c e a idade atual do doente, o que significa que doentes mais jovens apresentam níveis mais elevados de HbA1c.

Cerca de 15,1% dos doentes estudados tinham idade igual ou inferior a 18 anos. Os objetivos glicémicos devem ser individualizados em função do doente. A ADA recomenda que a HbA1c seja inferior a 7-7,5% em jovens com idades entre os 13 e os 19 anos e inferior a 6,5-7% em adultos sem complicações micro ou macrovasculares, sem hipoglicemias assintomáticas e com duração reduzida da doença e esperança de vida significativa¹⁶. O surto de crescimento pubertário associa-se a aumento da insulino-resistência (fenómeno mediado pela somatotropina), pelo que a ausência de ajuste adequado das doses de insulina poderá condicionar uma deterioração do controlo glicémico. Estes fatores poderão contribuir para justificar a correlação encontrada, de que os doentes mais jovens apresentam comparativamente pior controlo metabólico.

Não se verificou correlação entre a HbA1c e os níveis de ferritina ou saturação de transferrina, pelo que se conclui que a sobrecarga de ferro (independentemente do mecanismo pelo qual possa desencadear a DMT1) não se associa a pior controlo glicémico.

À semelhança do que foi previamente descrito para a população geral, a mutação H63D foi mais frequente que a C282Y no subgrupo submetido a estudo genético.

A sobrecarga de ferro pode constituir-se como um fator de risco para a DMT1. A avaliação das reservas de ferro em doentes com DMT1 terá a vantagem de, ao identificar os indivíduos com sobrecarga de ferro, permitir a instituição de medidas terapêuticas e de seguimento adequadas no sentido de evitar o aparecimento/agravamento de complicações associadas a morbimortalidade significativa (nomeadamente complicações hepáticas e cardiovasculares). O estudo da cinética do ferro em doentes com DMT1 justifica-se, portanto, pelo potencial impacto benéfico sobre a qualidade de vida e sobrevida dos doentes.

A ausência de avaliação do aporte alimentar diário de ferro dos doentes poderá constituir uma limitação deste estudo. Por outro lado, as dimensões da amostra estudada e o fato de não dispormos do estudo da cinética do ferro no momento do diagnóstico da DMT1 limitam a interpretação e extrapolação dos resultados obtidos. Serão necessários mais estudos para melhor caracterizar os mecanismos subjacentes à associação entre a sobrecarga de ferro e a DMT1.

Responsabilidades éticas

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

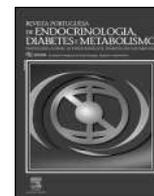
Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328–43.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139(2):393–408, 408e1–2.
- Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(8):876–93.
- Santos PC, Cañado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária [Molecular changes associated with hereditary hemochromatosis]. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(3):192–202. Portuguese.
- Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1497–511.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22.
- Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet*. 2001;358(9291):1405–9.
- Couto AR, Peixoto MJ, Garrett F, Laranjeira F, Cipriano T, Armas JB. Linkage disequilibrium between S65 C HFE mutation and HLA A29-B44 haplotype in Terceira Island, Azores. *Hum Immunol*. 2003;64(6):625–8.
- Cardoso CS, Oliveira P, Porto G, Oberkanins C, Mascarenhas M, Rodrigues P, et al. Comparative study of the two more frequent HFE mutations (C282Y and H63D): significant different allelic frequencies between the North and South of Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(11):843–8.
- Spínola C, Brehm A, Spínola H. Prevalence of H63D, S65 C, and C282Y hereditary hemochromatosis gene variants in Madeira Island (Portugal). *Ann Hematol*. 2011;90(1):29–32.
- Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2011;31(3):293–301.
- Ashraf AP, Eason NB, Kabagambe EK, Hariha J, Meleth S, McCormick KL. Dietary iron intake in the first 4 months of infancy and the development of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:58.
- Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Andersen HU, Tybjærg-Hansen A, Frandsen M, Birgens H, et al. Elevated transferrin saturation and risk of diabetes: three population-based studies. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2256–8.
- Ellervik C, Andersen HU, Tybjærg-Hansen A, Frandsen M, Birgens H, Nordestgaard BG, et al. Total mortality by elevated transferrin saturation in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2646–54.
- Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J*. 2000;140(1):98–104.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14–80.



Artigo original

Efetividade e segurança de vildagliptina comparativamente com outros antidiabéticos orais em doentes com diabetes tipo 2: estudo EDGE em Portugal



João Jácome de Castro^a, Mafalda Marcelino^a, João Miguel Fernandes^{b,*}, Chantal Mathieu^c e Giovanni Bader^d, em nome dos Investigadores do estudo EDGE em Portugal

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

^b Novartis Farma SA, Porto Salvo, Portugal

^c Experimental Medicine and Endocrinology Section, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

^d Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 1 de outubro de 2014

Aceite a 4 de junho de 2015

On-line a 23 de julho de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 2

Vildagliptina

Observacional

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença progressiva que habitualmente requer intensificação da terapêutica ao longo do tempo. As recomendações para a intensificação terapêutica baseiam-se geralmente em ensaios aleatorizados e controlados rigorosos, existindo uma necessidade de estudos em ambiente real, que melhor traduzam o comportamento dos fármacos na prática clínica.

Métodos: O *Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/ mEtformin* (EDGE) foi um estudo observacional prospetivo que comparou a efetividade e segurança da associação de vildagliptina e de outros antidiabéticos orais (ADO) em 45.868 doentes a nível mundial com DMT2 inadequadamente controlada em monoterapia.

Resultados: Em Portugal foram incluídos 6.546 doentes, com uma idade média de $63,5 \pm 11,0$ anos, sendo 51,8% do sexo masculino. A HbA_{1c} inicial era de $7,9\% \pm 1,3$ e $7,6\% \pm 1,2$ nos grupos de vildagliptina ($n = 4.382$) e comparador ($n = 2.164$), respetivamente. No grupo de vildagliptina, uma maior proporção de doentes atingiu o critério de avaliação primário de redução de HbA_{1c} > 0,3% sem edema periférico, evento hipoglicémico comprovado, descontinuação por evento gastrointestinal (GI) ou aumento de peso $\geq 5\%$ (66,1 versus 54,4%, $p < 0,001$). A redução da HbA_{1c} ajustada foi de $-1,1$ e $-0,9\%$ nos grupos de vildagliptina e comparador, respetivamente ($p < 0,001$ para a diferença entre tratamentos). Foram notificados 44 (1,0%) eventos adversos no grupo de vildagliptina e 23 (1,1%) no grupo comparador.

Conclusões: O estudo EDGE demonstrou, num ambiente clínico real, que a associação de vildagliptina permite que uma maior proporção de doentes consiga reduções significativas da HbA_{1c} sem hipoglicemia e aumento de peso, comparativamente com outras associações de ADO.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effectiveness and safety of vildagliptin compared to other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: EDGE study in Portugal

A B S T R A C T

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease that usually requires intensification of therapy over time. Guidelines for treatment intensification are generally based on rigorous randomized controlled trials, and there is a need for real-life studies, that better translate drugs' behaviour in clinical practice.

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Vildagliptin

Observational

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joao.fernandes@novartis.com (J.M. Fernandes).

Methods: EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin) was an observational prospective study that compared the effectiveness and safety of add-on vildagliptin and other oral antidiabetics (OAD) in 45,868 patients worldwide with T2DM inadequately controlled with monotherapy.

Results: Six thousand five hundred forty-six patients, with a mean age of 63.5 ± 11.0 years and 51.8% of males were included in Portugal. Baseline HbA_{1c} was $7.9\% \pm 1.3$ and $7.6\% \pm 1.2$ in the vildagliptin ($n = 4,382$) and comparator ($n = 2,164$) groups, respectively. In the vildagliptin group, a greater proportion of patients achieved the primary endpoint of HbA_{1c} reduction $> 0.3\%$ without peripheral oedema, proven hypoglycaemic event, discontinuation due to a gastrointestinal event, or weight gain $\geq 5\%$ (66.1% versus 54.4%, $p < 0.001$). The adjusted HbA_{1c} reduction was -1.1% and -0.9% in the vildagliptin and comparator groups, respectively ($p < 0.001$ for treatment difference). Adverse events were reported in 44 (1.0%) patients in the vildagliptin group and 23 (1.1%) patients in the comparator group.

Conclusions: The EDGE study showed that in real-life clinical practice more patients treated with add-on vildagliptin achieve significant HbA_{1c} reductions without hypoglycaemia and weight gain, compared to other OAD associations.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença crónica com uma prevalência estimada em Portugal de 12,9%¹. Dada a sua evolução progressiva, frequentemente são necessárias terapêuticas combinadas para se conseguir um adequado controlo glicémico e prevenir as suas complicações a longo prazo². As orientações terapêuticas recentemente publicadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), tendo por base a posição conjunta da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), sugerem que a eficácia, tolerabilidade, segurança, custo e preferências do doente deverão ser consideradas aquando da escolha dos fármacos antidiabéticos³.

A maior parte dos dados de eficácia e tolerabilidade que sustentam as recomendações terapêuticas provêm de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, frequentemente criticados por fornecerem informação de utilidade limitada acerca do comportamento de um fármaco em contextos clínicos reais. Assim, existe uma necessidade crescente de estudos mais adaptados à prática clínica, conduzidos em ambiente real, sem critérios de inclusão e exclusão tão estritos e que melhor reflitam as características da população alvo⁴⁻⁶.

O *Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin* (EDGE) foi um estudo observacional, prospetivo, com a duração de um ano, realizado em ambiente real a nível mundial⁷, que procurou avaliar a efetividade e tolerabilidade de vildagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-IV (DPP-4), associada a outro antidiabético oral (ADO), comparativamente ao conjunto de quaisquer outras associações de 2 ADO excluindo a vildagliptina ou outros inibidores da DPP-4, durante 12 meses de seguimento. Nesta publicação relatamos os resultados de uma subanálise que avaliou a efetividade e tolerabilidade das associações duplas, incluindo vildagliptina, comparativamente a todas as outras associações de 2 ADO, nos doentes incluídos em Portugal.

Métodos

Desenho do estudo. O EDGE foi um estudo de coorte observacional de um ano, prospetivo, no qual foram incluídos 45.868 doentes em 2.957 centros de 27 países da Europa, América Central e Latina, Ásia e Médio Oriente⁷. Eram elegíveis para o estudo doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade) com DMT2 inadequadamente controlada em monoterapia com sulfonilureia (SU), metformina, tiazolidinediona (TZD), glinida ou inibidor da α -glicosidase (IAG), para os quais houve a decisão clínica de associar um segundo ADO. Foram excluídos os doentes para os quais se planeava a introdução de um inibidor da DPP-4 que não a vildagliptina ou um

análogo da incretina, ou que necessitavam de 3 ou mais ADO no início do estudo, bem como os doentes que mudaram de ADO ou classe de ADO na altura do início do estudo, antes da associação de um novo ADO. Os doentes medicados com insulina na altura do início do estudo ou que tinham história de hipersensibilidade a qualquer um dos medicamentos em estudo (ou medicamentos de classes químicas semelhantes) não eram elegíveis para o estudo EDGE.

Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes no estudo. Tendo em consideração as características observacionais do estudo, a inclusão dos doentes ocorreu apenas depois de ser tomada a decisão terapêutica, de acordo com o critério do investigador. Para qualquer das associações terapêuticas era permitida a utilização de uma associação fixa, se disponível.

Recolha de dados. Numa consulta de rotina, definida como a visita inicial, foram recolhidos os dados relativos às características demográficas, peso corporal, altura, data do diagnóstico de DMT2, medicação antidiabética antes da entrada no estudo, ADO recém-iniciado (segundo componente da medicação de indexação) e resultado do teste de HbA_{1c} mais recente. Após 12 meses, foram reavaliados os dados finais relativos ao peso corporal, alterações da medicação antidiabética, valor de HbA_{1c}, acontecimentos adversos (AA) e acontecimentos adversos graves (AAG). Em qualquer período entre a avaliação inicial e final de dados poderiam realizar-se avaliações intermédias. As avaliações laboratoriais foram realizadas em linha com a prática clínica habitual e/ou conforme o requerido pelas informações de prescrição dos medicamentos utilizados e/ou nas alturas julgadas apropriadas pelos investigadores. Face à natureza de «ambiente real» do estudo, não foram utilizados laboratórios centrais.

A monitorização foi realizada para uma amostra dos centros com recrutamento mais elevado (~5% dos centros). No entanto, requereu-se a todos os investigadores que mantivessem os documentos-fonte de cada participante, incluindo os consentimentos informados assinados.

Crítérios de avaliação de efetividade e tolerabilidade. O critério de avaliação primário (CAP) foi definido como a proporção de doentes que responderam ao tratamento (redução de HbA_{1c} desde o início até ao mês 12 $> 0,3\%$) sem ocorrência de acontecimentos relacionados com a tolerabilidade (edema periférico, evento hipoglicémico comprovado, descontinuação devido a evento GI ou aumento de peso $\geq 5\%$). Os doentes que não podiam ser classificados como sucesso ou insucesso (por exemplo, devido à ausência de dados de HbA_{1c} ou peso corporal na avaliação dos 12 meses) foram considerados como não-avaliáveis. Os dados de doentes não-avaliáveis foram considerados insucessos para o cálculo do *odds ratio* (OR). A análise principal do CAP utilizou a população por protocolo (PP); doentes que alteraram a terapêutica de indexação foram excluídos

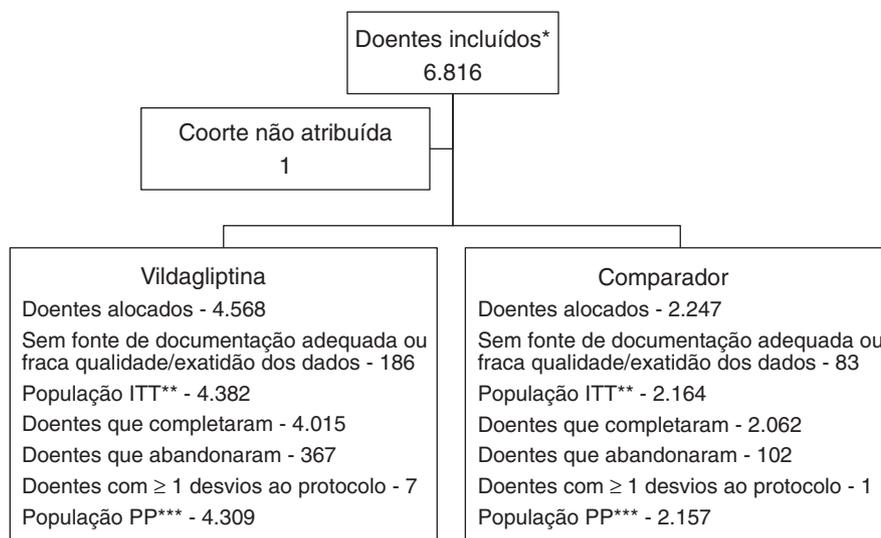


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos doentes

* A população de doentes incluídos inclui todos os participantes que forneceram o consentimento informado.

** A população de intenção de tratar (ITT) é um subgrupo da população incluída, que engloba todos os doentes a quem foi atribuído um novo tratamento imediatamente antes da data de entrada no estudo. Os centros e/ou doentes nos quais se identificaram questões relacionadas com a qualidade dos dados ou dados irregulares, foram excluídos da análise da população ITT.

*** A população por protocolo (PP) é um subgrupo da população ITT. A população PP foi utilizada para as análises dos critérios de avaliação de efetividade. Os doentes com os seguintes desvios ao protocolo na avaliação inicial foram excluídos da população PP.

Doentes medicados com inibidores da DPP-4 no início ou no mês anterior ao início do estudo.

Doentes medicados com análogos do GLP-1 no início ou no mês anterior ao início do estudo.

Doentes medicados com insulina no início do estudo.

Doentes medicados apenas com monoterapia recém-iniciada ou mais de 2 antidiabéticos orais no início do estudo.

Doentes não previamente tratados no início do estudo (doentes que não tomavam qualquer antidiabético antes do início do estudo).

Doentes que trocaram de um antidiabético oral (ou classe) para outro no início do estudo

Doentes medicados com o fármaco em estudo no início do estudo ou nos 30 dias anteriores ao início ou 5 semividas antes do início.

Doentes medicados com mais de um antidiabético oral antes do início do estudo.

do estudo. A hipoglicemia foi definida como a presença de sintomas adrenérgicos sugestivos de hipoglicemia; os doentes poderiam também autorregistar e documentar valores de glicemia baixos na mesma altura. Considerou-se a ocorrência de um evento de hipoglicemia após confirmação por opinião do investigador.

O critério de avaliação secundário (CAS) foi definido como a proporção de doentes que atingiu um valor de $HbA_{1c} < 7\%$ sem hipoglicemia comprovada e aumento de peso ($\geq 3\%$), em doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$.

Análise dos critérios de avaliação de efetividade e tolerabilidade primários e secundários. Esta análise *post-hoc* fornece sobretudo estatísticas descritivas. A análise inferencial foi realizada para o CAP e CAS. Para estes, a probabilidade de sucesso foi analisada utilizando um modelo de regressão logística binária para calcular os OR com intervalos de confiança (IC) a 95%. O OR expressa a hipótese de sucesso com vildagliptina ou vildagliptina/metformina relativamente à hipótese de sucesso com os ADO do grupo de comparação. Nesta análise *post-hoc* apenas é apresentado o OR não ajustado. A redução da HbA_{1c} foi ajustada à HbA_{1c} inicial através da utilização de um modelo ANCOVA.

Informação adicional da metodologia do estudo, nomeadamente no que concerne ao cálculo do tamanho da amostra global e análises estatísticas adicionais, encontra-se disponível em Mathieu et al.⁷.

Resultados

População de doentes e características iniciais. Dos 45.868 doentes incluídos a nível global no estudo EDGE, 6.816 foram incluídos por 351 investigadores (na sua maioria especialistas em medicina geral e familiar) em Portugal. Destes, 269 doentes (186 no grupo vildagliptina e 83 no grupo comparador) foram excluídos por ausência de dados adequados ou questões relacionadas com

a qualidade dos dados. A população de intenção de tratar (ITT), utilizada para a caracterização demográfica inicial e análises de segurança, incluiu 4.382 e 2.164 doentes tratados com terapêutica dupla incluindo a vildagliptina recém-prescrita ou com a associação de um ADO que não a vildagliptina e a monoterapia prévia, respetivamente. A população PP, um subgrupo da população ITT, foi utilizada para as análises dos critérios de avaliação de efetividade (fig. 1).

A tabela 1 resume as características iniciais da população ITT, não se tendo observado diferenças significativas entre os 2 grupos de tratamento. A tabela 2 mostra as terapêuticas de indexação da população ITT por coorte. A associação mais frequente no grupo vildagliptina foi com metformina (96,7%), enquanto no grupo comparador as associações mais frequentes foram entre metformina e SU (53,1%), metformina e TZD (18,1%) e metformina e IAG (15,4%).

Crítérios de avaliação primários e secundários. Nos doentes tratados com vildagliptina, 66,1% atingiram o CAP de redução da $HbA_{1c} > 0,3\%$, sem edema periférico, hipoglicemia comprovada, descontinuação por efeitos secundários GI ou aumento de peso $\geq 5\%$. O CAP foi atingido por 54,4% dos doentes no grupo comparador, resultando num OR de 1,64 (IC a 95%: 1,47-1,82, $p < 0,001$). Observou-se uma vantagem similar com o tratamento com vildagliptina no que diz respeito ao CAS ($HbA_{1c} < 7\%$ sem hipoglicemia comprovada e aumento de peso $\geq 3\%$), em doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$), com 48,5% dos doentes tratados com vildagliptina e 40,3% dos doentes do grupo comparador a atingirem o CAS, resultando num OR de 1,40 (IC a 95%: 1,23-1,59, $p < 0,001$).

A figura 2 ilustra a variação da HbA_{1c} entre a avaliação inicial e final do estudo, para ambas as coortes. As variações finais ajustadas para o valor de HbA_{1c} inicial aos 12 meses foram de $-1,1\%$ (IC a 95%: $-1,14$ a $-1,10$) em doentes tratados com vildagliptina e $-0,9\%$ (IC a 95%: $-0,92$ a $-0,86$) em doentes do grupo comparador (diferença

Tabela 1

Características demográficas e caracterização inicial dos doentes (população ITT)

Característica Média ± DP ou n (%)	Vildagliptina = 4.382	Comparador = 2.164	Total n = 6.546
Idade (anos)	63,0 ± 11,0	64,7 ± 10,7	63,5 ± 11,0
Sexo			
Masculino	2.295 (52,4)	1.098 (50,7)	3.393 (51,8)
Feminino	2.087 (47,6)	1.066 (49,3)	3.153 (48,2)
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,5	28,5 ± 4,1	28,8 ± 4,3
HbA _{1c} inicial (%)	7,9 ± 1,3	7,6 ± 1,2	7,8 ± 1,3
Duração da DMT2 (anos)	6,9 ± 0,0	6,3 ± 0,0	6,8 ± 0,0

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal.

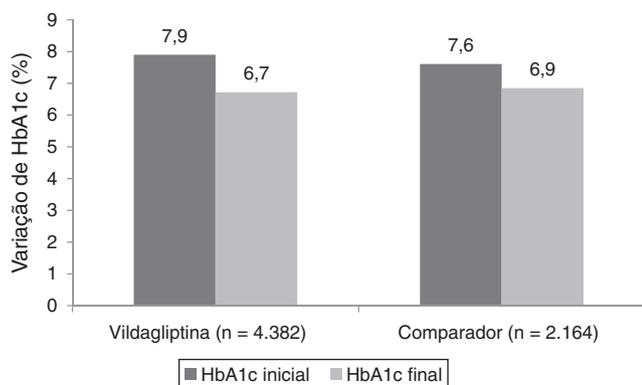
Tabela 2

Terapêuticas de indexação (população ITT)

Vildagliptina (n = 4.380)		Comparador (n = 2.157)	
Terapêutica	n (%)	Terapêutica	n (%)
Glinida – Vildagliptina	10 (0,2)	Glinida – IAG	4 (0,2)
IAG – Vildagliptina	35 (0,8)	Glinida – Metformina	117 (5,4)
Metformina – Vildagliptina	4.236 (96,7)	Glinida – SU	21 (1,0)
SU – Vildagliptina	88 (2,0)	Glinida – TZD	2 (0,1)
TZD – Vildagliptina	11 (0,3)	IAG – Metformina	333 (15,4)
		IAG – SU	65 (3,0)
		IAG – TZD	22 (1,0)
		Metformina – SU	1.145 (53,1)
		Metformina – TZD	390 (18,1)
		SU – TZD	58 (2,7)

Em 2 doentes do grupo vildagliptina e 7 doentes do grupo comparador não foi possível identificar a terapêutica de indexação.

IAG: inibidor da alfa-glicosidase; SU: sulfonilureia; TZD: tiazolidinediona.

**Figura 2.** Variação da HbA_{1c} desde o início até ao final do estudo (12 meses; população PP).

entre tratamentos de 0,2%, $p < 0,001$; análise não pré-especificada no protocolo).

Análise de segurança. A percentagem de doentes com pelo menos um AA notificado de qualquer classe de sistema de órgãos (CSO) primário foi semelhante na coorte de vildagliptina (0,8%) e na do grupo comparador (0,8%). A percentagem de doentes com ≥ 1 AAG notificados foi idêntica em ambos os grupos (0,2%, correspondente a 8 doentes no grupo vildagliptina e 4 doentes no grupo comparador). A tabela 3 resume os AA observados durante o estudo, listados por CSO. Nenhum doente na coorte de vildagliptina relatou episódios de hipoglicemia, tendo sido notificado um episódio num doente tratado com metformina e SU.

Discussão

Neste estudo, o tratamento com vildagliptina, quando introduzida em doentes não controlados em monoterapia, permitiu que cerca de 2 terços dos doentes atingissem o CAP de diminuição da

HbA_{1c} > 0,3% sem edema periférico, hipoglicemia, descontinuação devido a eventos adversos GI ou aumento de peso clinicamente relevante ($\geq 5\%$, de acordo com a definição de Stevens et al.⁸). A escolha deste critério de avaliação teve por base os aspetos de eficácia e tolerabilidade que habitualmente são considerados na escolha de um ADO, tendo em conta os efeitos indesejáveis associados a cada classe terapêutica³: 1) biguanidas (eventos adversos GI); 2) SU (hipoglicemia e aumento de peso); 3) glinidas (hipoglicemia e aumento de peso); 4) TZD (edema periférico, aumento de peso); e 5) IAG (eventos adversos GI). No entanto, mesmo quando cingimos a avaliação do sucesso terapêutico a critérios globalmente aceites de eficácia (HbA_{1c} < 7%)³, sem aumento de peso $\geq 3\%$ (*cut-off* para considerar que não há manutenção do peso corporal⁸) ou hipoglicemia comprovada, observamos que quase metade dos doentes (com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$) tratados com vildagliptina conseguiram atingir este objetivo. Significativamente mais doentes tratados com vildagliptina em associação a outro ADO conseguiram cumprir os CAP e CAS, comparativamente aos doentes tratados com quaisquer outras associações de 2 ADO. Esta diferença poderá ser explicada pela relativa facilidade de introdução da terapêutica com vildagliptina, que não carece de titulação e tem um perfil de tolerabilidade globalmente favorável, facilitando a utilização de doses ótimas e a manutenção da adesão terapêutica⁹. Inversamente, é pouco provável que tenham sido sempre utilizadas doses máximas dos ADO comparadores, devido em parte à preocupação existente acerca dos seus efeitos secundários potenciais. Este último aspeto demonstra a utilidade dos estudos realizados em ambiente real, como é o caso do estudo EDGE. Os estudos em ambiente real fornecem informação que poderá complementar os dados produzidos por ensaios clínicos aleatorizados e controlados e melhor traduzir as atitudes e resultados obtidos na prática clínica diária⁶. Esta observação é reforçada pelo facto dos resultados do estudo EDGE serem consistentes com os obtidos em ensaios aleatorizados e controlados. Numa análise *post-hoc* de um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, de 2 anos de duração em doentes não controlados em monoterapia com metformina, a proporção de doentes que

Tabela 3
Acontecimentos adversos por classe de sistema de órgãos e coorte (população ITT)

Classe de sistema de órgãos (CSO) primária	Vildagliptina n = 4.382 n (%)	Comparador n = 2.164 n (%)
Qualquer CSO primária (global)	44 (1,0)	23 (1,1)
Afeções cardíacas	1 (0,0)	2 (0,1)
Graves	1 (0,0)	1 (0,1)
Afeções do ouvido e labirinto	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções gastrointestinais	26 (0,6)	10 (0,5)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções gerais e do local de administração	2 (0,1)	2 (0,1)
Graves	2 (0,1)	1 (0,1)
Afeções hepatobiliares	0 (0,0)	1 (0,1)
Infeções e infestações	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Exames complementares de diagnóstico	2 (0,1)	1 (0,1)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções do metabolismo e nutricionais	2 (0,1)	1 (0,1)
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo	0 (0,0)	1 (0,1)
Afeções do sistema nervoso	5 (0,1)	4 (0,2)
Graves	2 (0,1)	3 (0,1)
Afeções psiquiátricas	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções renais e urinárias	0 (0,0)	1 (0,1)
Afeções respiratórias, torácicas e do mediastino	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções da pele e tecido subcutâneo	2 (0,1)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)

Os acontecimentos adversos foram codificados de acordo com o MedDRA versão 14.0.

As CSO primárias são apresentadas por ordem decrescente de incidência de eventos. Um doente de uma coorte com múltiplas ocorrências de um AA foi contado apenas uma vez na respetiva categoria de AA.

As mudanças de vildagliptina/metformina em associação fixa para vildagliptina em associação livre com metformina e vice-versa não foram consideradas alterações do tratamento.

atingiu o critério de avaliação composto de HbA_{1c} < 7% sem hipoglicemia ou aumento de peso foi maior naqueles a quem foi associada vildagliptina do que naqueles que iniciaram glimepirida (29,8 versus 19,4% respetivamente, correspondente a uma taxa de sucesso relativa de 1,54 [IC a 95% 1,31-1,80])¹⁰. A redução da HbA_{1c} de -1,1% verificada no grupo de vildagliptina em ambiente real em Portugal é similar à observada na população global do estudo EDGE (-1,19%)⁷. Estes dados são consistentes com os resultados obtidos com vildagliptina em estudos aleatorizados e controlados globais com a mesma duração (12 meses) em doentes com DMT2¹¹⁻¹³. No que diz respeito aos aspetos de segurança das diferentes terapêuticas avaliadas neste estudo, é expectável que tenha ocorrido uma subnotificação de AA, tendo por base de comparação as taxas habitualmente notificadas em ensaios clínicos controlados¹¹⁻¹³ e mesmo em estudos observacionais^{14,15}. A deteção e notificação de AA basearam-se num modelo de notificação voluntário por parte do médico, que é o método mais amplamente utilizado para identificar AA observados durante a utilização de fármacos na prática clínica, mas que poderá subestimar a verdadeira incidência de

AA^{16,17}. O número de eventos notificados no estudo EDGE reforça a necessidade de melhorar os procedimentos dos estudos observacionais nos aspetos relativos à colheita de dados de segurança, nomeadamente através da utilização de métodos de notificação combinados, que considerem, por exemplo, a notificação direta de AA por parte dos doentes participantes no estudo¹⁷.

Uma limitação deste estudo relaciona-se com o facto dos seus resultados globais terem sido condicionados pela necessidade de uniformização e garantia da qualidade dos dados recolhidos. Necessariamente, esta situação obrigou a uma redução da amostra PP, utilizada para as análises de efetividade. Importa, no entanto, salientar que, após a exclusão dos registos em que a fonte de documentação não era adequada ou a qualidade/exatidão dos dados não podia ser garantida, foram identificados desvios ao protocolo em apenas 8 doentes, o que sugere uma qualidade global favorável dos dados recolhidos e analisados. Por outro lado, esta é uma análise *post-hoc* e, como tal, partilha todas as limitações das análises secundárias. Por fim, o desenho aberto do estudo permitiu aos médicos selecionar qualquer fármaco tendo por base a sua decisão clínica. Esta situação resultou num desequilíbrio no número de doentes incluídos em cada braço de tratamento (4.568 doentes alocados para vildagliptina e 2.247 doentes alocados para o grupo comparador). No entanto, as características iniciais de ambas as coortes eram semelhantes, permitindo a comparação entre tratamentos.

Os resultados do estudo EDGE em Portugal demonstraram que, comparativamente aos dados obtidos a nível global⁷, a decisão de introdução de um segundo ADO ocorreu para valores médios inferiores de HbA_{1c} (7,8% ± 1,3 versus 8,2 ± 1,3). Este facto sugere que em Portugal há atualmente uma menor inércia na decisão de intensificação da terapêutica da diabetes, comparativamente a outros países, o que está de acordo com os esforços que têm sido desenvolvidos no sentido de demonstrar a importância do controlo glicémico rigoroso e precoce na prevenção das complicações da diabetes¹⁸, tendo por base as evidências obtidas a partir dos dados a longo prazo do estudo UKPDS¹⁹. De forma concordante com esta observação, importa destacar o nível médio de HbA_{1c} de 6,6% apurado pelo Observatório Nacional da Diabetes¹ entre os doentes do Serviço Nacional de Saúde, que traduz os resultados do investimento no controlo da doença.

O estudo EDGE demonstrou, num ambiente clínico real, que nos doentes com DMT2 nos quais é necessário introduzir um segundo ADO por falência da monoterapia, a vildagliptina poderá conseguir uma redução da HbA_{1c} para valores < 7%, sem aumento de peso, hipoglicemia ou edema periférico numa proporção maior do que com outras associações duplas de ADO.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsínki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Financiamento

O estudo EDGE foi inteiramente financiado e monitorizado pela Novartis Pharma AG.

Conflito de interesses

O autor João Miguel Fernandes é funcionário da Novartis Farma SA. O autor Giovanni Bader é funcionário da Novartis Pharma AG.

Agradecimentos

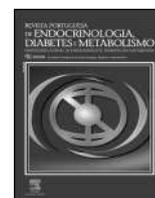
Os autores gostariam de agradecer a todos os investigadores que participaram no recrutamento de doentes e recolha de dados para o estudo EDGE em Portugal, que se listam de seguida: Abílio Soares Vales, Acácio Fernandes, Acácio Pinto, Adelino Correia, Adriano Jorge, Adriano Oliveira, Águeda Chantre, Alberta Gomes Cruz, Alberta Ramalhão, Alberto Luís Loureiro, Alberto Tavares da Costa, Alberto Palla Beirão, Alcides Carvalho Grade, Alex Kaluza Francis, Alexandra Marujo, Alexandra Rabaçal, Alice Sampaio, Almiro Óscar Mateus, Álvaro Abreu Herdade, Álvaro Mendonça, Américo Fernandes, Ana Faustino, Ana Felício, Ana Figueiredo, Ana Gonçalves, Ana Evangelista, Saque, Ana Maria Fernandes, Ana Maria Santos, Ana Paula Costa, André Azevedo, António Miguelote Castro, António Bernardo, António Campos, António Castro Fonseca, António Espírito Santo, António Fonseca, António Ferreira Reis, António Gomes, António Horta Marques, António Lopes, António Moura Leal, António Paixão Salvado, António Oliveira Pedro, António Leal, António Monteiro, António Moreira, António Magalhães, António Torres, António Santos Silva, António Bastos, António Gomes da Silva, António Sameiro Correia, António Manuel Serrano, António Marques Heitor, António Paixão, António Prestes Ribeiro, António Vinhas, António Silva e Sousa, António Simões Santos, António Xavier Sá, Armando Monteiro, Armando Neto Nogueira, Arminda Moutinho, Augusta Coelho, Augusta Rodrigues, Augusto Montalvão, Aurora Silva, Avelino Amorim, Aventino Dias Hora, Benedita Cavaleiro, Carla Pimentel, Carlos Parente Afonso, Carlos Abreu Pereira, Carlos Marques, Carlos Oliveira, Carlos Costa Moura, Carlos Borges Godinho, Carlos Fonseca, Carlos Gaspar Duarte, Carlos Luís Mendes Gonçalves, Carlos Macedo, Carlos Costa Gonçalves, Carlos Morais, Carlos Azevedo, Carlos Pinto Maymone, Carlos Pires Rodrigues, Carlos Ceia, Carlos Santos Neves, Carlos Silva Guardado, Carlos Vasconcelos, Carlos Ventura, Cecília Gaspar Pereira, Celso Almeida Silva, César Manuel Rodrigues, Clarisse Santana, Cláudia Bernardo, Cristina Maia Costa, Cristina Pinto, Cristino Agostinho, Custódio Silva e Castro, Daniel Dias, Dilermando Sobral, Domingos Carneiro Freitas, Duarte Aguiar, Edite Morais Duarte, Edith Proença, Eduardo Banito, Eduardo Miranda, Eduardo Vicente, Lucas Pedro, Elaine Morais Lins, Elsa Nunes, Elvira Nunes Santos, Emília Júlia Reis, Esmeraldo Almeida, Estevão Pape, Fátima Mira Fonseca, Fausto João Viegas, Fernando Augusto Sousa, Fernando Cruz Gomes, Fernando Fraga, Fernando Alves, Fernando José Santos, Fernando Marques, Fernando Neves Correia, Fernando Pereira, Fernando Silva, Fernando Sobral, Fernando Zagalo, Fernando Zenha, Filipa Mafra, Francisca Banha, Francisco Correia Júnior, Francisco Ferrer, Francisco Matos Silva, Francisco Rodrigues, Gentil Martins Dias Ferreira, Germano Cardoso, Gilberto Coutinho, Guido Pires, Helena Gonçalves, Helena Duarte, Henrique Machado, Henrique Santana, Henrique Gil da Costa, Henrique Carreira, Henrique Ribeiro, Hermenegildo Morgado, Hernâni Simões Pinho, Heroíno Silva Cabral, Hilário Campos, Hugo Barbedo, Humberto Ângelo, Ilda Lagoa, Isabel Rebelo, Isabel Aureliano, Isabel Betina, Isabel Brandão Canudo, Isabel Pedro, Isabel Pedrosa, Isabel Silva Palha, Joan Batlle Cortina, João António Cocharra de Almeida, João António Ferreira Silva, João Carvalho, João Cunha, João Gouveia,

João Grilate, João Lobato Nunes, João Luís Silva Gomes, João Manuel Robalo, João Martim Rego, João Belbut, João Novais, João Pignatelli Soares, João Ponte, João Roque Reis, João Severino Rodrigues, João Silva, João Vieira Buisel, João Vilela Gonçalves, Joaquim Antunes Santos, Joaquim Martins Carvalho, Joaquim Neves Oliveira, Jorge Augusto Nunes, Jorge Caldeira, Jorge Gouveia, Jorge Manuel Magalhães, Jorge Santana, Jorge Marques Campos, Jorge Santos Silva, Jorge Silva, Jorge Toste, José Andrade Ferreira, José António Ferreira, José Alves, José Arnout Monroy, José Barriga, José Bernardes Correia, José Braz de Almeida Pires, José Carlos Singéis, José Cortez, José Dias Santos Costa, José Eduardo Silva Santos, José Faria, José Farinha Conceição, José Gabriel Martins, José Gabriel Silva, José Henriques Viegas, José Jacques Pena, José Jorge Brás, José Júlio Matos, José Rodriguez, José Lima Martins, José Luís Figueiredo, José Luís Matos Cunha, José Maia, José Pires, José Manuel de Oliveira Santos, José Manuel Dionísio, José Manuel Lourenço, José Manuel Valbom, José Marques Gonçalves, José Matos Silva, José Morais Morgado, José Batista, José Ogando, José Pereira Fernandes, José Ramos, José Rego, José Ribas Fernandes, José Sampaio, José Silva, José Silva Ferreira, José Timóteo Rendeiro, José Tomé Ramos, Julieta Maria Octávio, Júlio Oliveira, Leopoldo Miguel Cruz, Lígia Cardoso Silva, Luís Borges Alves, Luís Capela, Luís Correia, Luís Lamas, Luís Lourenço, Luís Madeira Pereira, Luís Martins, Luís Oliveira Soares, Luís Quinhones Levy, Luís Sequeira, Luís Sousa, Luísa Gonçalves, Luísa Pepe, Maria Conceição Mendes, Manuel a Pinto, Manuel Costa, Manuel Batista, Manuel a Ramos, Manuel Castro Macedo, Manuel Cruz Ferreira, Manuel Fernandes da Silva, Manuel Florindo Maia, Manuel Godinho, Manuel Gomes, Manuel Inácio Monteiro, Manuel Monteiro Silva, Manuel Ribeiro de Freitas, Manuel Sá Nogueira, Manuel Vicente Silva, Manuela Muralha, Mara Beatriz Souza, Marco Anez Anderson, Margarida Oliveira, Maria Adelaide Fernandes, Maria Alcina Bastos Machado, Maria Alexandra Duarte, Maria Amélia Sinfrônio, Maria Assunção Real, Maria Augusta Borges, Maria Carballo, Maria Clara Mascarenhas, Maria Cristina Preto, Maria de Fátima Cardoso, Maria de Fátima Faria, Maria do Céu Martins, Maria Fernanda Duarte, Maria Gertrudes Magalhães, Maria Goreti Ferreira Alves, Maria Graça Gonçalves, Maria Helena Martins, Maria Isabel Braisinha, Maria João Marinho, Maria José Branco, Maria José do Carmo, Maria Lurdes Moreira, Maria Luz Semedo, Maria Madalena Jerónimo, Maria Otilia Collo, Maria Teresa McGuire, Mário Esteves, Mário Joaquim Pereira Pinto, Mário José Mendonça, Mário Nelson Cordoeiro, Mário Vianna Pereira, Miguel Santos Leite, Miguel Forjaz, Mireia Serrano Sarlé, Napoleon Sanchez, Narciso José Monteiro, Nazaré Guimarães, Nelson Melo, Nuno Campos, Nuno Rodrigues Santiago, Óscar Loureiro, Paula Freitas, Paula Maria Moura, Paulo Abrantes Fonseca, Paulo Abreu, Paulo Almeida, Paulo Miranda Simões, Paulo Pessanha Andrade, Pedro Miguel Coelho, Pedro Rigaud Abreu, Raúl Aníbal Carvalho, Raúl Chagas, Raúl Torres, Ricardo Moura, Rosa Fátima Ribeiro, Rui Cernadas, Rui Albuquerque Soares, Rui Gonçalves, Rui Bartolo Vaz, Rui Correia Costa, Rui Malheiro Santos, Rui Manuel Alves, Rui Pereira Neves, Rute Andrade Pereira, Sara Vasconcelos Zeferino, Serafim Rosas, Susana Cortez Almeida, Teotónio Silva Castro, Teresa Camurça, Vasco Manuel Carreira Silva, Victor Brandão, Virgílio Schneider, Virgínia Rodrigues, Vítor Pimpão.

Referências

1. Luís GC, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano-Cardoso S; Dores J, Sequeira-Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Sociedade Portuguesa de Diabetologia., 11/2013.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.

3. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 (Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2013;8(1):4–29.
4. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:499–505.
5. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: Pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009;10:37.
6. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care? *N Engl J Med*. 2011;364:1685–7.
7. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, Jácome de Castro J, Göke R, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes. A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):947–56.
8. Stevens J, Truesdale KP, McClain JE, Cai J. The definition of weight maintenance. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(3):391–9.
9. Galvus [Resumo das Características do Medicamento]. Novartis Europharm Limited. 2012.
10. Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA_{1c} < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):e78–81.
11. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(6):589–95.
12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):157–66.
13. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: A 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010;27(3):318–26.
14. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVIL-study. *World J Diabetes*. 2012;3(9):161–9.
15. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(8):638–45.
16. Perez Garcia M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: Direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1295–302.
17. Hakobyan L, Haaijer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, Dobre D, Denig P. Comparing adverse event rates of oral blood glucose-lowering drugs reported by patients and healthcare providers: A post-hoc analysis of observational studies published between 1999 and 2011. *Drug Saf*. 2011;34(12):1191–202.
18. IDF. Website of the International Diabetes Federation [Internet]. 2013 [accedido 31 Jul 2013]. Disponível em: <http://www.idf.org/>
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.



Clinical case

Familial combined pituitary hormone deficiency by a mutation in PROP1: 4 of 7 brothers affected



Eva Lau^{a,*}, Paula Freitas^a, Eduarda Coutinho^b, Manuel Carlos Lemos^b, Davide Carvalho^a

^a Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar São João; Faculty of Medicine University of Porto; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Health Sciences Research Centre (CICS), Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 November 2014

Accepted 22 May 2015

Keywords:

PROP1

Mutation

Combined hormone deficiency

ABSTRACT

Introduction: PROP1 (Prophet of POUF1) mutations are the most frequent genetic cause of combined pituitary hormone deficiency, a condition associated with a deficiency or inadequate production of hormones of the anterior pituitary. The PROP1 gene encodes a transcription factor involved in the ontogeny, differentiation and function of somatotrophs, lactotrophs and thyrotrophs. These mutations are characterized by a remarkable clinical variability, including time of onset of hormonal deficiencies, hypophyseal dimensions and secretion of cortisol.

Case report: We describe a family of consanguineous parents (second-degree cousins), composed of 7 siblings, 4 with combined pituitary hormone deficiency. Two brothers, 41 and 45 years of age, had an initial diagnosis of dwarfism at ages 9 and 12 respectively. Subsequently, TSH, FSH/LH and prolactin deficiency was detected in both. The latter was also diagnosed with cortisol deficiency. The two sisters, aged 46 and 50-years-old, were diagnosed with combined pituitary hormone deficiency, namely of GH, TSH, FSH/LH, prolactin and ACTH, since the ages of 15 and 9, respectively. There was no previous family history of combined pituitary hormone deficiency. The genetic study was performed in the 4 brothers, detecting a homozygous mutation in the PROP1 gene (c.301–302delAG).

Conclusion: This case reflects the variability of clinical expression and the progressive functional impairment, including pituitary secretion of ACTH, in patients with PROP1 gene mutations.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Panhipopituitarismo familiar por mutação do gene PROP1: 4 de 7 irmãos afectados

RESUMO

Introdução: As mutações no gene PROP1 (Prophet of POUF1) são a causa genética mais frequente de insuficiência hormonal combinada, uma condição associada à deficiência ou produção inadequada de hormonas da hipófise anterior. O gene PROP1 codifica um factor de transcrição envolvido na ontogénese, diferenciação e função dos somatotrófos, lactotrófos, e tireotrófos. Estas mutações caracterizam-se por uma notável variabilidade clínica, incluindo o início do aparecimento das deficiências hormonais, dimensões hipofisárias e secreção de cortisol.

Caso clínico: Família de pais consanguíneos (primos em segundo grau), composta por 7 irmãos, 4 com o diagnóstico de insuficiência hormonal combinada, seguidos em consulta de Endocrinologia. Dois irmãos do sexo masculino, 41 e 45 anos, com diagnóstico inicial de nanismo aos 9 e 12 anos de idade, respetivamente, tendo sido detetada posteriormente deficiência de TSH, FSH/LH e prolactina, em ambos e também de cortisol no último. As 2 irmãs, de 46 e 50 anos de idade, com insuficiência hormonal combinada por deficiência de GH, TSH, FSH/LH, prolactina e ACTH, confirmada aos 15 e aos 9 anos de idade, respetivamente. Sem história familiar prévia de insuficiência hormonal combinada. Foi efectuado o estudo genético, tendo sido possível detectar nos 4 irmãos uma mutação homocigótica no gene PROP1 (c.301–302delAG).

Palavras-chave:

PROP1

Mutação

Insuficiência hormonal combinada

* Corresponding author.

E-mail address: evalau.med@gmail.com (E. Lau).

Conclusão: Esta família demonstra a variabilidade da expressão clínica dos portadores de mutações do gene PROP1 e a progressiva alteração funcional hipofisária, nomeadamente da secreção de ACTH.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The anterior pituitary development during the embryonic period is dependent on sequential and critical processes, from induction of Rathke's pouch to pituitary organogenesis and cell line proliferation, specification and differentiation. Deregulation of these steps can cause pituitary hypoplasia or dysfunction. Molecular analysis has allowed the identification of multiple genes involved in the coordination of this differentiation.¹ POUF1 gene encodes a transcriptional factor expressed during the differentiation of the anterior pituitary gland, which is responsible for the adequate production of growth hormone (GH), prolactin (PRL) and thyroid-stimulating hormone (TSH). A second transcription factor involved in pituitary development is the gene Prophet of POUF1 (PROP1).²

Mutations in PROP1 gene are the most frequent genetic cause of combined pituitary hormone deficiency, a condition associated with a deficiency or inadequate production of hormones of the anterior pituitary.³ Prop1 gene (Prophet of POUF1, OMIM 601538) is located on chromosome 5q35.31 and encodes a 226-amino acid transcription factor.⁴ PROP1 mutations have been firstly described in Ames dwarf mice.⁵ Ames dwarf mutants carry a homozygous mutation that involves a serine-to-proline substitution of amino acid 83 (S83P), associated with multiple hormone deficiencies, namely GH, PRL, TSH and LH and FSH and with adult pituitary hypoplasia. Since then, several Prop1 mutations that structurally affect the 'paired-like' DNA-binding domain of the Prop-1 protein molecule have been described.¹

Combined pituitary hormone deficiency by PROP1 mutations is an autosomal recessive disorder, and most of the patients do not present any family history of the disease. Thus, each sibling has 25% risk of being affected.⁶ Since PROP1 gene encodes a transcription factor involved in the ontogeny, differentiation and function of somatotrophs, lactotrophs, gonadotrophs and thyrotrophs, patients with PROP1 mutations show combined pituitary hormone deficiency.⁷ They are characterized by a remarkable clinical variability, including time of onset of hormonal deficiencies, hypophyseal dimensions and secretion of cortisol. In a multicentric study launched in Portugal to screen for mutations of the PROP1 gene in patients with combined pituitary hormone deficiency, the most frequent mutation found was c.301–302delAG, also known as 296delGA. This 2-bp deletion in a dinucleotide repeat mutational hotspot is also the most prevalent mutation described in other studies.⁶

Case report

We describe a family of consanguineous parents (second-degree cousins), composed of 7 siblings, of which 4 present combined pituitary hormone deficiency and have been followed by the department of Endocrinology (family heredogram in Fig. 1). There was no previous family history of combined pituitary deficiency.

Patients' phenotype and diagnosis

Patient #1, the older sister, aged 50-years-old, had unremarkable neonatal period and psychomotor development. Failure to thrive was noticed when she was 9-years-old. Afterwards, documentation of GH, TSH, FSH/LH, prolactin and cortisol deficiency confirmed the diagnosis of combined pituitary hormone deficiency. She had initiated growth hormone therapeutic and, at adult age, she presented a final stature of 1.47 m and a body mass index of 32.9 kg/m². She is currently being supplemented with levotiroxine 250 mcg qd, hydrocortisone 25 mg qd and desogestrel/ethynil estradiol (0.15/0.02 mg).

Patient #2, female, aged 46, was also born by normal delivery, at term, and presented an unremarkable neonatal and psychomotor development. Growth retardation and lack of pubertal development were noticed when she was 15-years old. Documentation of GH, TSH, FSH/LH, prolactin and ACTH deficiency confirmed the diagnosis of combined pituitary hormone deficiency. She was treated with adequate complete hormone replacement therapy, acquiring an adult stature of 1.5 m (BMI of 35.97 m²). She is currently under levotiroxine 250 mcg qd, hydrocortisone 20 mg qd and estradiol valerate/Norgestrel (2/0.5 mg).

Patient #3, male, 45-years-old, also did not show any complication during neonatal period or concerning psychomotor development. An initial diagnosis of dwarfism was performed at age 12. Subsequently, it was detected TSH, FSH/LH and prolactin deficiency, as well as cortisol deficiency. With adequate hormonal supplementation, including growth hormone therapeutic, at adult age he reached 1.68 m of stature (BMI of 30.67 kg/m²). He is medicated with levothyroxine 200 mcg qd, hydrocortisone 25 mg qd and testosterone decanoate 4/4 weeks.

Patient #4, male, the youngest sibling, 41-years-old, was born by normal delivery, at term, with a normal birth length. His neuropsychomotor development was normal. Growth retardation was the first signal at 9-years old. Clinical data and standard stimulation tests allowed the detection of TSH, FSH/LH and prolactin deficiency,

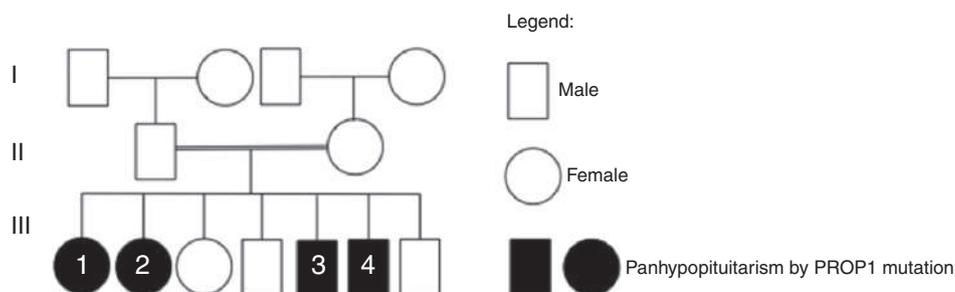


Fig. 1. Family heredogram. Number 1, 2, 3 and 4 inside the boxes represent the patients #1, #2, #3 and #4, described along the text.

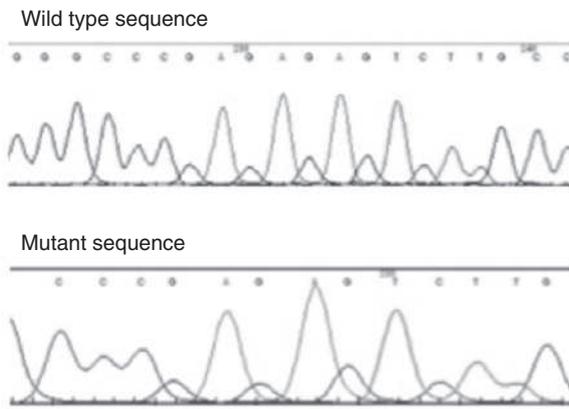


Fig. 2. Identification of c.301–302 delAG mutation.

leading to the diagnosis of combined pituitary hormone deficiency. He did hormone replacement therapy, including growth hormone treatment, acquiring a final stature at adult stage of 1.51 m (BMI of 26.18 kg/m²). Up until now, he maintains adrenal sufficiency and is presently being supplemented with levothyroxine 225 mcg and testosterone decanoate 4/4 weeks.

Pituitary morphology

Pituitary morphology by imaging study was only performed in patients #1, 3 and 4.

Patients #3 and #4 had performed a CT scan, which revealed no alterations. On patient #1, MRI showed pituitary hypoplasia.

Molecular genetic analysis

The genetic study was performed in the 4 brothers, amplifying PROP1 gene by polymerase chain reaction. It has allowed the identification of a homozygous mutation in the PROP1 gene with a 2-bp deletion (c.301–302delAG). This mutation involves a 2 bp GA or AG deletion among three tandem GA repeats (296–GAGAGAG–302) of exon II (Fig. 2). The change in reading frame causes a divergence in amino acid sequence at codon 102, and the serine at codon 109 is changed to a stop codon (S109X). The resulted truncated gene is inactive, which leads to the described hormone abrogation.

Discussion

Pituitary development depends on a high complex process, involving a sequential expression of transcription factors, responsible in the end for an adequate production of the five types of cell populations – somatotrophs, lactotrophs, thyrotrophs, gonadotrophs, and corticotrophs.⁸ Thereby, any disturbances of these transcriptional factors can have deleterious effects on pituitary development and hormonal production. Combined pituitary hormone deficiency genetically determined is due to mutations in the PROP1 gene in nearly half of the cases.³

PROP1 expression is essential to allow Pit1-specific cells and the gonadotropic lineage differentiation. PROP1 mutations are characterized by a notably high variable phenotype presentation. GH and TSH deficiency are frequently the first manifestations of disease. Usually, the first signs, namely progressive growth failure, only occur in childhood, not before 6 years of age. Perinatal signs of hypopituitarism are rare, comparing to other genetic forms of combined hormonal pituitary deficiency.⁹ Lactotroph function and hypogonadism are also different among patients with PROP1 mutation. Prolactin production differs between patients, although usually they are at lower levels than normal.¹⁰ Concerning

puberty development, its onset depends on the patient; some do not produce sufficient LH and FSH to initiate puberty, whereas others develop progressive gonadotroph failure and do not complete puberty.¹¹ These observations lead to the hypothesis that PROP1 gene may play a key role in gonadotroph differentiation.¹² Other authors, taking into account experimental observations, consider that PROP1 directly activates gonadotropin gene expression.¹³ In our case report, the first sign of disease was growth retardation and the two brothers were firstly diagnosed of dwarfism at the age of 12 and 9, being the other hormonal deficiencies (TSH, prolactin and FSH/LH) diagnosed later.

Adrenal insufficiency seems to be controversial, although there is growing evidence that ACTH impairment is a late-onset complication in patients with PROP1 mutations.¹⁴ In a retrospective longitudinal analysis of nine patients with PROP1 mutations, all patients developed at least partial cortisol insufficiency and a progressive decline of the pituitary–adrenal axis was observed.⁹ Therefore, anterior pituitary function seems to be a continuum that tends to deteriorate progressively and adrenal insufficiency is a perfect example of this condition. From this perspective, PROP1 may also play a role in corticotroph cells differentiation and it is possible that these cells suffer progressive apoptosis with subsequently decrease of ACTH secretion.¹⁵ The inexistence of adrenal insufficiency at one point does not exclude the development of inadequate production of cortisol later. As we observed, all except one of our patients affected by PROP1 gene mutation developed adrenal insufficiency, being essential to monitor the adrenal function of the patient that has not yet been affected.

As we might conclude, the progressive disruption of all anterior pituitary axis in patients carrying PROP1 mutations has important clinical consequences regarding diagnosis, prognosis and management of the patients.¹⁶ Clinicians should be aware of these defects, monitoring hormonal status since the diagnosis, even if patients do not present all hormonal deficiencies at the initial stages, as they are at increased risk of developing them. Unfortunately, it has been impossible to predict the time point of occurrence of these changes up until now, which implies a strict and careful follow-up.

Pituitary size or morphologic alterations are also matter of debate. While some patients present normal pituitary gland on imaging studies, others have hypoplastic pituitary gland.¹⁷ One Portuguese study conducted in patients with PROP1 mutations found out that all patients had pituitary hypoplasia or empty sella except one, who presented an enlarged sellar mass.⁶ One explanation for this is that this enlargement, generally presented in early childhood, will be followed by regression and involution of that tissue, resulting in an empty sella.¹⁸ Out of the 3 patients of our case report that were evaluated by imaging study, two had normal pituitary gland and the last one had pituitary hypoplasia.

It is also difficult to establish a concrete correlation between genotype–phenotype among the diverse forms of presentation of this disease and the different degree of loss function between the reported mutations.¹⁹ As we observed in this family, there is a strong variability either at the age of diagnosis, the time of onset of hormone deficiencies, pituitary morphology and ACTH and cortisol status, besides the 4 patients were affected by the same mutation. This observation emphasizes the impact of interindividual differences on clinical phenotype by PROP1 mutations. Furthermore, it seems that these differences tend to be attenuated throughout the years, as hormone insufficiency in adults seems to be similar among the subjects.

Conclusion

This case study exemplifies the clinical expression of combined pituitary hormone deficiency due to PROP1 mutations. As

we observed in this family, mutations in *PROP1* gene are associated with a variable phenotype expression, from time of onset of hormonal abnormalities, hormonal status, namely cortisol sufficiency, to pituitary morphologic changes. In this regards, an early diagnosis and a careful long-term follow-up are crucial to improve overall patients' clinical condition, as anterior pituitary function declines gradually.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appears in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appears in this article.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Mortensen A, MacDonald JW, Ghosh D, Camper SA. Candidate genes for pan-hypopituitarism identified by gene expression profiling. *Physiol Genomics*. 2011;43:1105–16.
- Pfaffle RW, Blankenstein O, Wuller S, Kentru H. Combined pituitary hormone deficiency: role of Pit-1 and Prop-1. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;433:33–41.
- Cogan JD, Wu W, Phillips JA 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, et al. The *PROP1* 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3346–9.
- Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, Ghali I, Teinturier C, Netchine J, et al. Human *Prop-1*: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Lett*. 1998;437:216–20.
- Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev*. 2002;23:431–42.
- Lemos MC, Gomes L, Bastos M, Leite V, Limbert E, Carvalho D, et al. *PROP1* gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:479–85.
- Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A, Kuhlmann BV, Eble A, Hindmarsh PC, et al. Hot spot' in the *PROP1* gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1645–50.
- Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol*. 2012;215:239–45.
- Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, et al. *PROP1* mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5256–65.
- Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR, Fisher DA, Baumbach L, Parks JS. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the *PROP1* gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;84:50–7.
- Vieira T, Silva M, Abucham J. The natural history of the R120C *PROP1* mutation reveals a wide phenotypic variability in two untreated adult brothers with combined pituitary hormone deficiency. *Endocrine*. 2006;30:365–9.
- Vesper AH, Raetzman LT, Campe SA. Role of prophet of Pit1 (*PROP1*) in gonadotrope differentiation and puberty. *Endocrinology*. 2006;147(4):1654–63.
- Aikawa S, Sato T, Ono T, Kato T, Kato Y. High level expression of Prop-1 gene in gonadotropic cell lines. *J Reprod Dev*. 2006;52:195–201.
- Asteria C, Oliveira JH, Abucham J, Beck-Peccoz P. Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of *PROP-1* gene. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:347–52.
- Pernasetti F, Toledo SP, Vasilyev VV, Hayashida CY, Cogan JD, Ferrari C, et al. Impaired adrenocorticotropin–adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301–302 delAG) in the prophet of Pit-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:390–7.
- Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3329–36.
- Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the aetiology. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:3–14.
- Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Maniati-Christidi M, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with *Prop1* gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2200–6.
- Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezène F, et al. *PROP1* gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4529–35.



Clinical cases

Sheehan syndrome and dysbetalipoproteinemia: An unusual association



Rafael de Figueiredo Radaeli^{a,b,*}, João Carlos Paiolo^c, Diogo Fraxino de Almeida^a

^a Department of Medicine, State University at Maringá, Av. Mandacaru 1590, Maringá, PR 87083-240, Brazil

^b Unimed Bebedouro Hospital, Rua Marechal Floriano Peixoto 713, Bebedouro, SP 14701-360, Brazil

^c Ambulatório Médico de Especialidades de Barretos, Via Pedro Vicentine 150, Barretos, SP 14785-000, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 October 2013

Accepted 15 May 2015

Keywords:

Sheehan syndrome
Dysbetalipoproteinemia
Xanthomas palmaris

ABSTRACT

The dysbetalipoproteinemia is a rare genetic disorder which usually requires the presence of a metabolic factor for expression of their phenotype. We report a patient with this disease in an age group different from usual, probably triggered by a postpartum hypopituitarism. This association is described in just a few case reports in the medical literature.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de Sheehan e disbetalipoproteinemia: uma incomum associação

RESUMO

A disbetalipoproteinemia é uma desordem genética rara que usualmente requer a presença de um fator metabólico para a expressão do seu fenótipo. Reportamos uma paciente com esta doença em uma idade diferente da usual, provavelmente desencadeada por um hipopituitarismo pós-parto. Esta associação tem poucos relatos de caso na literatura médica.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palavras-chave:

Síndrome de Sheehan
Disbetalipoproteinemia
Xantoma palmar

Introduction

Genetic hyperlipidemias are relatively rare, but prompt recognition and treatment can prevent serious complications, such as atherosclerosis. Multiple palmar xanthomas are essential to diagnose dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia), an uncommon genetic disorder of the lipoproteins metabolism.¹ This rare disease is more frequent in men than women, who usually manifest it after menopause.² We describe a premenopausal woman whose presenting features of dysbetalipoproteinemia were triggered by postpartum hypopituitarism (Sheehan syndrome).

Case report

A 39-year-old woman was referred to the endocrinology outpatient clinic by severe hypercholesterolemia. She had an episode of post partum hemorrhage eight years ago, and since then reported chronic fatigue, weight gain and changes in menstrual cycles. Her gynecologist reported oligomenorrheic cycles during those years and amenorrhea for three consecutive months, when ethinylestradiol plus cyproterone were prescribed. She was taking these hormones in the last six months. She denied alcohol abuse or cigarette smoking, and underwent cholecystectomy for gallstones. Physical examination showed BMI of 28.7 and xanthomas striata palmaris on both hands (Panel A, Fig. 1). Xanthelasma palpebrarum was not seen in her eyelids. All medications were stopped, and a laboratory workup showed total cholesterol (TC) of 15.51 mmol/L, and triglycerides (TG) of 21.18 mmol/L. Lipoprotein electrophoresis depicted alpha lipoproteins

* Corresponding author.

E-mail address: rafael_radaeli@hotmail.com (R. de Figueiredo Radaeli).



Fig. 1. Panel A: skin lesions on the patient's hand (xanthomas palmaris).

(HDL) 11.2% (22.3–53.3%); pre-beta lipoproteins (VLDL) 51.9% (4.4–23.1%); beta lipoproteins (LDL) 36.9% (38.6–69.4%), confirming the diagnosis of dysbetalipoproteinemia. Blood glucose levels, urinalysis, serum aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase were normal. Free thyroxine (T4): 1.67 pmol/L (6.94–15.95 pmol/L); cortisol: 16.55 nmol/L (149–690 nmol/L); follicular stimulant hormone (FSH): 2.66 IU/L (23–116 IU/L); luteinizing hormone (LH): 0.59 IU/L (15.90–54 IU/L); prolactin: 1.9 µg/L (1.9–25 µg/L); growth hormone (GH): <0.02 mg/L (<5 mg/L); IGF-1: 65.3 µg/L (101–267 µg/L); ACTH: 1.98 pmol/L (2.2–13.2 pmol/L). Sella turcica magnetic resonance image (MRI) was normal. A hormonal profile after insulin plus TRH (thyrotropin releasing hormone) plus GnRH (gonadotropin-releasing hormone) was carried out; although hypoglycemia has not been obtained, the test was highly suggestive of pituitary hormonal deficiencies (Panel B, Table 1). Transvaginal ultrasound showed uterus and ovaries compatible with the patient's age. Echocardiogram showed mild hypertrophy of the left ventricle and mild mitral insufficiency. Doppler of carotid arteries did not show any significant abnormalities. She was treated with levothyroxine 88 mcg/day, prednisone 5 mg/day, atorvastatin 40 mg/day, and ciprofibrate 100 mg/day. After six months of follow-up, there was clinical improvement, complete resolution of the xanthomas palmaris and marked improvement of the lipid profile (TC: 4.06 mmol/L; HDL: 1.42 mmol/L; LDL: 1.52 mmol/L; TG: 2.44 mmol/L).

Commentary

Dysbetalipoproteinemia is a rare lipid disorder characterized by high levels of serum cholesterol and triglycerides.^{1–3} Cholesterol levels usually range from 300 to 600 mg/dL. Triglycerides concentrations are usually greater than 400 mg/dL and may exceed 1000 mg/dL. HDL cholesterol levels may be normal or decreased. The disorder develops because both, a decreased ability

to convert very low-density lipoprotein (VLDL) and intermediate-density lipoprotein (IDL) to low density lipoprotein (LDL) particles in the blood, and a decreased clearance of chylomicron remnants.^{2,4}

Dysbetalipoproteinemia primarily affects older adults (men more than women) and is rare in children and premenopausal women.¹ Estrogen therapy increases the clearance of VLDL remnants, improving dysbetalipoproteinemia in some postmenopausal women.

More than 90% of patients with dysbetalipoproteinemia are homozygous for apoE2.⁵ Homozygosity for the apoE2 isoform occurs at a frequency of about 1 in 100 in the general population. Despite this high frequency, dysbetalipoproteinemia is relatively rare, occurring in about 1 in 20 apoE2 homozygotes, with an overall prevalence of 1 in 10,000.^{6,7}

Clinical manifestations of this hyperlipoproteinemia appear to require the presence of a secondary factor, such as a metabolic derangement.⁶ It can be caused by lipoprotein overproduction syndromes, such as obesity, diabetes mellitus, or alcohol abuse,^{4,5,8} or by disorders that further impair lipoprotein clearance, such as hypothyroidism.^{5,6,8} In conditions characterized by VLDL overproduction, the increased generation of remnant particles through catabolism of VLDL overwhelms the ability to clear these remnants from the plasma. Because the clinical manifestations are highly sensitive to factors that increase hepatic lipoprotein production, this disorder is usually responsive to therapeutic modalities directed at decreasing hepatic lipoprotein production, such as dietary modifications, weight loss, and alcohol consumption cessation.⁵

All patients with lipoprotein disorders should undertake a comprehensive clinical evaluation for the presence of corneal arcus, corneal opacification, xanthelasma palpebrarum, and xanthomas in the extensor tendons, including palms, elbows, knees, and Achilles tendons.⁹ Xanthomas are skin lesions that are present in more than half of affected subjects. Xanthomas palmaris are orange-yellow discolorations of the palmar creases, considered pathognomonic for dysbetalipoproteinemia,^{4,7} but found in only 20% of patients.⁵

In the absence of palmar or tuberous xanthomas, the specific diagnosis is more difficult and requires lipoprotein electrophoresis to demonstrate the broad beta-band that denotes beta-VLDL.⁴ The VLDL cholesterol/triglycerides ratio is a useful screening test as well; in type III hyperlipoproteinemia, when hyperlipidemia is present, this ratio is usually greater than 0.3.⁴ The normal VLDL cholesterol/triglycerides ratio is typically about 0.2.⁵

Dysbetalipoproteinemia accounts for 1.0% of the lipid disorders associated with myocardial infarction.¹⁰ Thus, a careful history should be obtained to find out other modifiable risk factors for atherosclerosis, such as smoking and hypertension. Peripheral vascular disease is as prevalent as coronary artery disease in this patient's group.⁴ Because this disorder is most commonly autosomal recessive, there is often no family history of hyperlipidemia or premature cardiovascular disease. First-degree relatives should be screened for hyperlipidemia as well as have their risk stratified for cardiovascular diseases.

Patients should be aggressively treated to decrease the risk of cardiovascular disease.¹ Dysbetalipoproteinemia has a good

Table 1

Panel B: hormonal profile after TRH plus GnRH plus insulin infusion.

Hormones	GH (mg/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	TSH (mIU/L)	Cortisol (nmol/L)	Prolactin (µg/L)	Glucose (mmol/L)
Time							
Basal	0.02	2.66	0.59	0.17	17.10	1.47	4.995
45 min	0.02	2.71	0.71	0.46	28.69	2.27	4.773
60 min	0.02	2.81	0.82	0.63	18.20	2.09	4.218
90 min	0.02	2.94	0.91	0.50	19.86	1.70	4.218
120 min	0.02	3.16	0.97	0.41	20.41	1.56	4.495
180 min	0.02	3.21	0.92	0.29	21.24	1.67	4.218

therapeutic response to lipid lowering agents. Drugs of choice for severe hypertriglyceridemia include fibric acid and high-dose omega-3 fatty acids.¹ Although statins are not the drugs of choice to treat dysbetalipoproteinemia, their use may be necessary if the response to a fibrate is poor.

We describe a patient in that a careful history and physical examination were essentials to make the correct diagnosis and to identify the underlying etiology of dysbetalipoproteinemia. Xanthoma striata palmaris is pathognomonic and can be the only apparent sign of a potentially ominous disease.¹¹ Thus, its clinical recognition is paramount, and should direct the work-up for dysbetalipoproteinemia.⁶ The obstetric history of this patient suggested the diagnosis of Sheehan syndrome, hypopituitarism with cortisol and growth hormone deficiencies, and secondary hypothyroidism. These hormonal deficiencies could have accelerated systemic atherosclerosis.³ She was treated with hormonal replacement therapy, atorvastatin, and ciprofibrate with improvement of the lipid profile. As a premenopausal woman she has developed this disease in an unusual age. As far as we know, there are only two case reports in the literature with the association of Sheehan syndrome and dysbetalipoproteinemia.^{3,7} Despite our patient had no known cardiovascular disease, she was encouraged to begin an aerobic exercise program and to engage a healthy diet oriented by a certified nutritionist.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appears in this article.

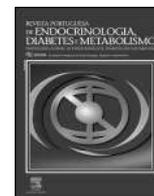
Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appears in this article.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Van Dam M, Zwart M, de Beer F, et al. Long term efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of severe type III and combined dyslipidemia. *Heart*. 2002;88:234–8.
2. Mahley RW, Huang Y, Rall SCJ. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40:1933–49.
3. Kawashiri MA, Higashikata T, Takata M, et al. Type III hyperlipoproteinemia exaggerated by Sheehan's syndrome with advanced systemic atherosclerosis: a 28-year clinical course. *Circ J*. 2005;69:746–51.
4. Crook MA, Mukherjee A, Marshall K. Unusual presentation to a lipid clinic. *Postgrad Med J*. 1999;75:633–4.
5. Maheux P. Dermatology spot diagnosis. *Postgrad Med J*. 2005;81:497.
6. Nagarajan DV, Boreham PA, Parfitt VJ. Palmar striated xanthomas. *Postgrad Med J*. 2003;79:690.
7. Carr DT, Thornes HM, Rutter AC, et al. Sheehan' syndrome presenting with type III hyperlipoproteinaemia. *Postgrad Med J*. 1987;1099–100.
8. Blom DJ, O'Neill FH, Marais AD. Screening for dysbetalipoproteinemia by plasma cholesterol and apolipoprotein B concentrations. *Clin Chem*. 2005;51:904–7.
9. Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, Genest J. Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:132–40.
10. Utermann G, Hardewig A, Zimmer F. Apolipoprotein E phenotypes in patients with myocardial infarction. *Hum Genet*. 1984;65:237–41.
11. Sharma D, Thirkannad S. Palmar xanthoma – an indicator of a more sinister problem. *Hand*. 2010;5:210–2.



Clinical case

Sequelas endócrinas do tratamento oncológico – qual o papel da deficiência da hormona do crescimento no desenvolvimento de osteoporose?



Joana Simões Pereira^{a,*}, Margarida Silva Vieira^a, Paula Pereira^b e Maria Conceição Pereira^a

^a Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de abril de 2014

Aceite a 20 de maio de 2015

Palavras-chave:

Osteoporose

Deficiência de somatotropina

Sobreviventes oncológicos

Hipogonadismo

Glucocorticoides

R E S U M O

Os doentes submetidos a tratamentos oncológicos podem apresentar diversas endocrinopatias, algumas das quais poderão afetar o tecido ósseo de forma permanente se não tratadas em tempo útil. Com a apresentação deste caso clínico pretendemos alertar para as potenciais morbilidades graves, a longo prazo, dos doentes com endocrinopatias secundárias ao tratamento do cancro não oportunamente tratadas.

Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino, submetido a tratamento com quimio e radioterapia cervical e submaxilar aos 5 anos pelo diagnóstico de rhabdomyosarcoma do seio maxilar direito. Aos 12 anos, o doente foi referenciado para a consulta de endocrinologia de reabilitação do nosso centro. Durante o seu desenvolvimento apresentou algumas disfunções endócrinas, nomeadamente deficiência de somatotropina (DS), não atempadamente tratada por o doente não apresentar indicações para terapêutica, segundo os critérios vigentes na altura. Apresentou também hipotiroidismo primário e hipogonadismo parcial misto adequadamente tratados. Durante a idade adulta verificou-se o estabelecimento de osteoporose. Apesar da exposição a diversas terapêuticas passíveis de levar à diminuição da densidade mineral óssea, a DS não tratada foi, neste caso, preponderante para o desenvolvimento de osteoporose.

É importante o reconhecimento precoce das endocrinopatias secundárias ao tratamento para o cancro para se poder estabelecer um tratamento atempado destas condições, particularmente aquelas com consequências importantes, quando não tratadas, como a DS.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Endocrine complications of cancer treatment—What is the role of growth hormone deficiency in the development of osteoporosis?

A B S T R A C T

Childhood cancer survivors can develop several endocrinopathies, some of which may permanently affect bone tissue if not properly treated. With this case report presentation we intend to emphasize serious long-term morbidities of patients with endocrine disorders secondary to cancer treatment not timely treated.

We present the case of a male patient, who was treated with chemotherapy and cervical and submaxillary radiotherapy at the age of 5 when he was diagnosed with a rhabdomyosarcoma of the right maxillary sinus. At the age of 12 he was referred to our Endocrine Rehabilitation Clinic. During his development he presented some endocrine disorders, including growth hormone deficiency (GHD) not promptly treated because he wasn't eligible for somatotropin therapy according to current criteria back then. He also developed primary hypothyroidism and partial hypogonadism which were appropriately treated. Establishment of osteoporosis was verified during adulthood. Despite the exposure to several therapeutic

Keywords:

Osteoporosis

Growth hormone deficiency

Childhood cancer survivors

Hypogonadism

Glucocorticoids

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joanasimoespereira@gmail.com (J. Simões Pereira).

agents that could have conduct to decreased bone mineral density, the partial absence of GH was, in this case, the leading cause of osteoporosis.

Early identification of endocrinopathies secondary to cancer treatment is important in order to establish a timely treatment of these conditions, especially those with important consequences when not treated, like GHD.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Muitos doentes submetidos a tratamentos oncológicos, sobretudo crianças e jovens, apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de complicações endócrinas. No nosso centro, após completarem os tratamentos para a neoplasia de base, os doentes são referenciados à consulta de endocrinologia de reabilitação. Esta referenciação pode ocorrer mais cedo se os doentes desenvolverem endocrinopatias ainda durante a terapêutica oncológica. Inicialmente, são identificados os seus riscos endócrinos e, de acordo com estes, é programado o seguimento periódico de forma a serem detetadas atempadamente as endocrinopatias secundárias ao tratamento oncológico ou à própria neoplasia e para se estabelecer o tratamento adequado. A terapêutica para o cancro pode alterar o metabolismo ósseo de diversas formas – efeitos diretos no osso pela radioterapia local ou por alguns fármacos; ações no sistema nervoso central por parte da radioterapia e/ou quimioterapia, causando disfunção hipotálamo-hipofisária; efeitos periféricos da quimio ou radioterapia nos órgãos endócrinos (gónadas, tireoide e paratiroides) e alterações da dieta durante a terapêutica para o cancro (défice de vitamina D)^{1,2}. Apesar disto, a maioria dos sobreviventes de doença oncológica durante a infância acaba por recuperar a massa óssea ao longo do tempo³ se a sua causa for reversível ou se for tratada convenientemente. Relatamos o caso de um doente que apresentou diversas sequelas endócrinas do tratamento oncológico, tendo a osteoporose acabado por se estabelecer pelo «não tratamento» de uma delas. Pretendemos assim alertar para o seguimento e tratamento completo destes doentes, de forma a evitar o desenvolvimento de endocrinopatias potencialmente graves e com elevada carga de morbilidade para o futuro.

Descrição do caso

Doente do sexo masculino, caucasiano, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, com diagnóstico de rabdomyosarcoma do seio maxilar direito aos 5 anos de idade. Como tratamento realizou uma perfusão de quimioterapia intratecal com metotrexato e prednisolona e quimioterapia intravenosa com vincristina, actinomicina e ifosfamida (doses totais não disponíveis no processo). Foi submetido também a radioterapia (RT) cervical e submaxilar na dose total de 51 Gy – a figura 1 mostra a TAC de planeamento da RT onde se pode verificar que a sela turca foi envolvida no campo irradiado. Aos 12 anos o doente foi referenciado à consulta de endocrinologia de reabilitação. Auxologicamente apresentava estatura de 139 cm (percentil 10); estatura alvo familiar de 170 cm (percentil 10); idade óssea de 9 anos; estádios de Tanner – pelos púbicos 2, genital 2, pelos axilares 2 – e volume testicular de 5 mL. Realizou avaliação analítica – TSH (*thyroid stimulating hormone*) 7,4 mU/L (0,3–4,2); T4 livre 0,8 ng/dL (0,9–1,7); IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) 102 ng/mL (<percentil 3); eixos gonádico e cortico-suprarrenal sem alterações – e, posteriormente, prova de hipoglicemia insulínica, cujo valor máximo atingido de somatotropina foi 6,6 ng/mL (normal > 7) com correspondente glicemia de 45 mg/dL. Portanto, apresentava hipotiroidismo primário, tendo sido medicado com levotiroxina 50 µg/dia, e também deficiência

parcial de somatotropina. No entanto, face aos critérios vigentes na altura em Portugal – uma vez que auxologicamente se apresentava dentro dos valores de normalidade e tinha sofrido uma doença oncológica – não apresentava indicação para terapêutica com somatotropina. Apesar de ter crescido no percentil 10 até por volta dos 14 anos, começou nesta altura a cruzar percentis, tendo a sua estatura final – 163 cm – ficado aquém da estatura alvo familiar (fig. 2A). Progrediu autonomamente na puberdade, atingindo aos 17 anos (idade cronológica correspondente à óssea) estádio de Tanner 5 e volume testicular de 25 mL. Contudo, o doente não realizou o surto pubertário (fig. 2B). Os níveis séricos de IGF-1 permaneceram sempre abaixo do percentil 50, encontrando-se, por vezes, inferiores ao percentil 3 (fig. 3A). Realizou ecografias tiroideias ao longo do seguimento que não revelaram alterações.

Aos 18 anos realizou osteodensitometria que revelou T-score na coluna lombar de –3,1 e no colo do fémur –1,9, tendo iniciado terapêutica diária com carbonato de cálcio (1.500 mg) e colecalciferol (400 UI). Não apresentou melhoria destes parâmetros dado que, passados 3 anos, apresentava T-score de –3,6 na coluna lombar e –1,9 no colo do fémur. Reavaliou-se o eixo gonádico, tendo-se verificado LH (*luteinizing hormone*) 1,7 mUI/mL (> 8), FSH (*follicle-stimulating hormone*) 2,0 mUI/mL (> 10), testosterona total 324,8 ng/dL (160–730) e livre 10,2 ng/dL (9–27) e dihidrotestosterona 253 ng/dL (300–850), tendo-se realizado, ainda, o doseamento de prolactina que foi de 5,1 ng/mL (< 18), pelo que se admitiu um hipogonadismo misto parcial, mas de domínio central, tendo iniciado terapêutica com enantato de testosterona 250 mg mensal. Realizou também, aos 21 anos, um espermograma que revelou oligoteratoastenozoospermia. Apesar da reposição correta, da prática adequada de desporto, da dieta equilibrada (com consumo de apenas um café/dia) e da inexistência de hábitos tabágicos ou etanólicos, apresentou, passados 2 anos, T-score na coluna lombar de –3,8 e no colo do fémur de –2,1. Como continuava com IGF-1 de 79 ng/mL, inferior ao percentil 3 (fig. 3B), optou-se por iniciar terapêutica com somatotropina na dose de 0,1 mg/dia, suportado pelo próprio, uma vez que, apesar de apresentar défice desta hormona, atualmente não preenche os critérios portugueses para esta terapêutica, já que não apresenta este défice isoladamente. Aos 25 anos (idade da última consulta) apresentava T-score na coluna lombar de –3,6 e no colo do fémur de –2,3, pelo que se aumentou a dose para 0,2 mg/dia.

Discussão

O doente apresentou diversas endocrinopatias decorrentes dos tratamentos oncológicos aos quais foi submetido.

Deficiência de somatotropina

A deficiência de somatotropina estabeleceu-se devido à radioterapia realizada (como observado na prova de hipoglicemia insulínica, valores de IGF-1 e auxologia). Este eixo é o mais radiosensível, seguido pelo eixo das gonadotrofinas e depois pelo da TSH e ACTH⁴. Nos casos em que são usadas doses inferiores de radioterapia, como na leucemia, ocorre normalmente deficiência isolada

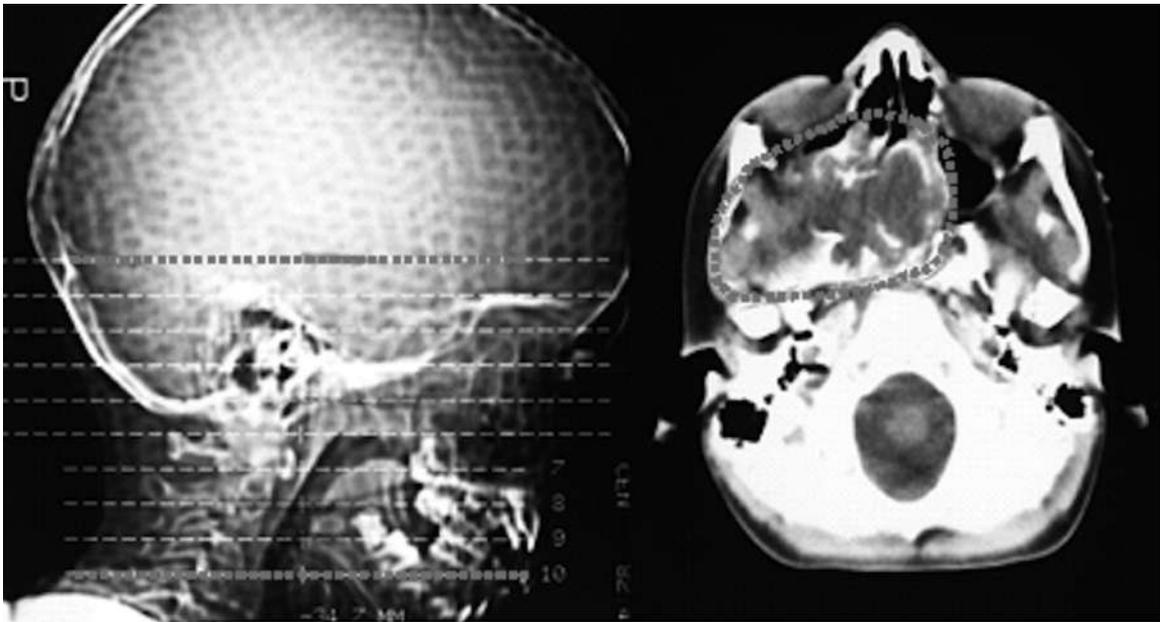


Figura 1. TAC de planeamento da radioterapia 2D onde se observa o envolvimento da região selar no campo irradiado.

de somatotropina, enquanto doses superiores (> 60 Gy) afetam outros eixos neuro-endócrinos relativamente mais radiorresistentes, levando a défices pituitários múltiplos^{5,6}. A vulnerabilidade destes eixos à radiação é maior nas crianças que nos adultos, afetando preferencialmente as crianças mais jovens^{7,8}. A gravidade e a rapidez de aparecimento da deficiência de somatotropina após a radioterapia é dose-dependente e a sua incidência aumenta com o tempo pós-irradiação. Quase 100% das crianças tratadas com doses superiores a 30 Gy terão respostas diminuídas na prova de hipoglicemia insulínica aos 5 anos de sobrevivência. Esta prova tem sido considerada a «gold standard» para identificar a deficiência

de somatotropina especialmente a induzida pela radiação⁴. Ao contrário dos testes com GHRH (*growth hormone releasing hormone*) ou GHRH + estimulação com arginina, esta prova reflete a reserva funcional do eixo hipotálamo-hipofisário na criança irradiada. Uma resposta diminuída da somatotropina nesta prova, mesmo na presença de uma resposta normal nos outros testes, é significativa, uma vez que pode antecipar a necessidade de tratamento com reposição desta hormona num doente que já se encontra com o eixo da somatotropina hiperestimulado e que, provavelmente, não conseguirá desempenhar uma resposta adequada quando a sua necessidade aumentar, nomeadamente durante o

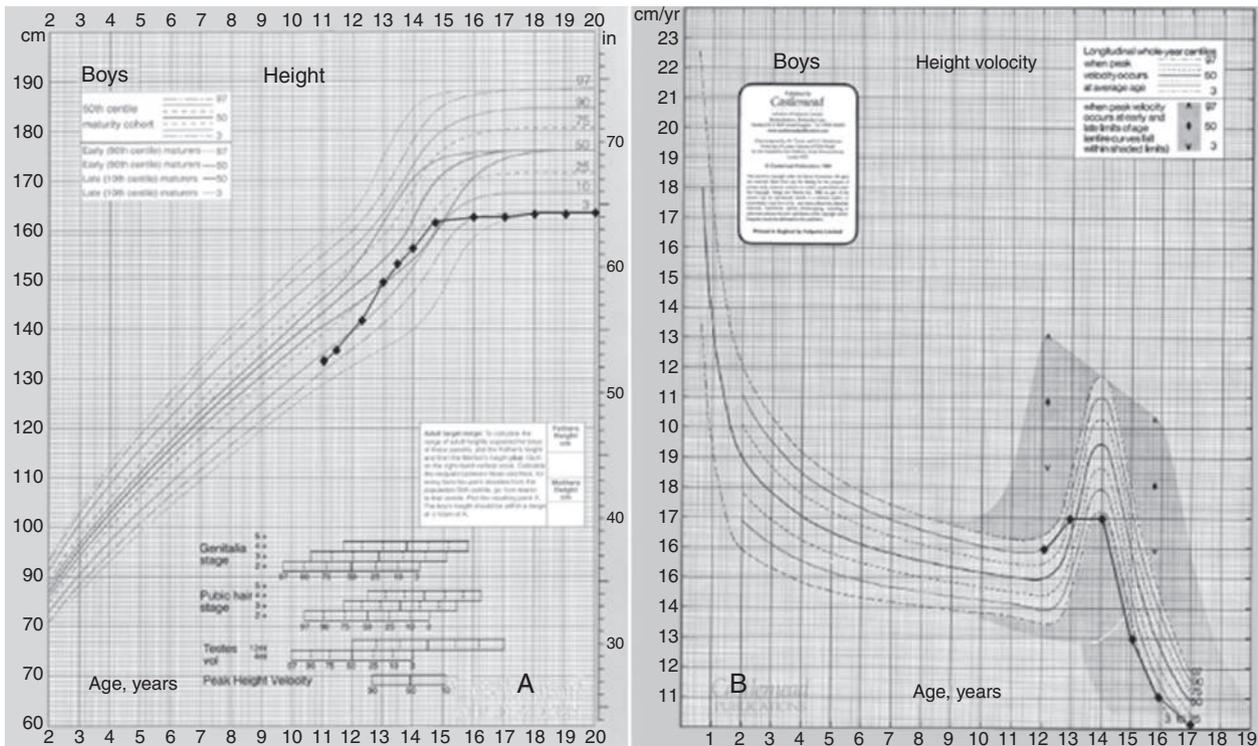


Figura 2. A, curva de crescimento; B, curva da velocidade de crescimento.

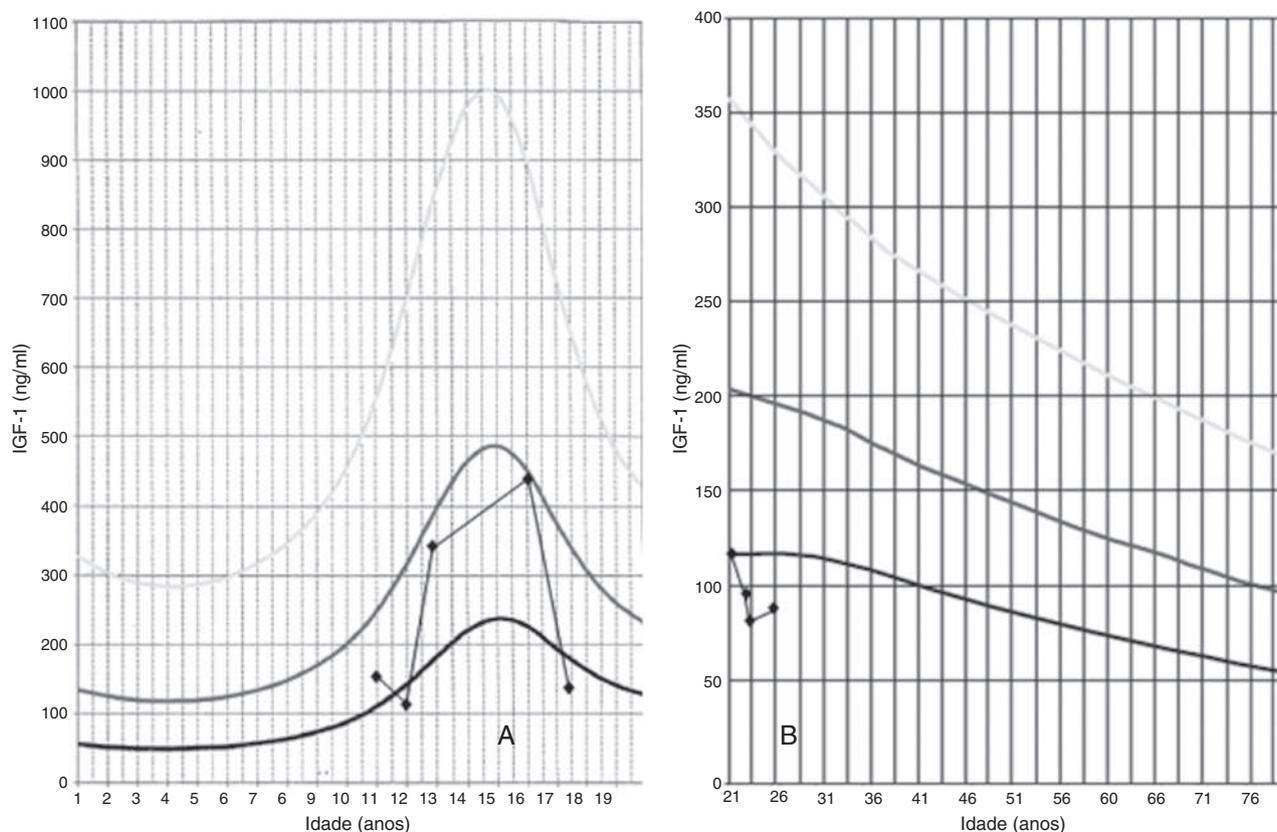


Figura 3. Valores de referência do IGF-1 consoante a idade: A: infância; B: idade adulta. (método Immulite 2000). Linha amarela, valor máximo; linha vermelha, mediana; linha preta, valor mínimo.

crescimento e puberdade. Isto é, a radiação externa provoca primariamente deficiência de GHRH e secundariamente deficiência de somatotrofos, o que explica os padrões discordantes de resposta de alguns doentes que não respondem na prova de hipoglicemia insulínica e que apresentam respostas normais nos testes com GHRH ou GHRH + arginina. A extensão da lesão da radiação nestes 2 locais e a intensidade dos mecanismos compensatórios varia entre indivíduos e determina os padrões de resposta da somatotropina aos vários estímulos e a natureza da discordância entre a secreção espontânea e estimulada desta hormona nas diferentes fases da vida. Portanto, a falência da resposta da somatotropina na prova de hipoglicemia insulínica pode ocorrer antes de qualquer declínio na sua secreção espontânea. Esta acentuada diminuição, previamente atribuída à diminuição de GHRH endógena por lesão hipotalâmica⁹⁻¹² pode ser consequência do efeito cumulativo da diminuição da massa de somatotrofos e de uma atividade hiperestimulada hipotalâmica associada, o que limita a estimulação adicional pela hipoglicemia. Esta hipótese está de acordo com os mecanismos de estimulação da somatotropina por este teste – para além de inibir o tónus da somatostatina, a hipoglicemia causa libertação de GHRH, significando que a libertação adicional de GHRH está atenuada se o próprio *pool* de GHRH já estiver previamente diminuído⁴.

Hipotiroidismo

O doente desenvolveu, também, hipotiroidismo primário devido à radioterapia a que foi submetido na região cervical. O hipotiroidismo primário é muito frequente após a irradiação cervical externa, principalmente após altas doses (30-70 Gy), ocorrendo normalmente nos 5 anos após a radioterapia, com pico de incidência entre os 2-3 anos¹³. O efeito é dose-dependente e a sua

instalação gradual, sendo mais frequente nos doentes irradiados durante a infância. Nestes, existe uma relação inversa entre a idade da irradiação e o tempo necessário para o estabelecimento de hipotiroidismo. Dados do *Childhood Cancer Survivor Study* mostraram que a incidência de hipotiroidismo em doentes submetidos a radioterapia por linfoma de Hodgkin foi significativamente maior que no grupo controle; cerca de metade dos doentes apresentaram hipotiroidismo 2-7 anos após a irradiação, com diminuição da incidência após esse período¹⁴. O tratamento do hipotiroidismo subclínico ou clínico deve ser iniciado precocemente, principalmente em crianças, uma vez que pode originar complicações graves no seu crescimento e desenvolvimento cognitivo. Os doentes submetidos a radioterapia cervical ou aqueles em que a radiação atingiu a glândula tiroideia devem realizar palpação e ecografia cervicais periodicamente, uma vez que apresentam risco aumentado de desenvolverem nódulos tiroideus e, posteriormente, carcinoma da tiroide¹⁵.

Hipogonadismo e alterações da fertilidade

Consideramos que o hipogonadismo desenvolvido, neste caso, teve 2 origens: toxicidade direta das gónadas pela quimioterapia, pelos agentes alquilantes (hipogonadismo primário), e lesão do eixo hipotálamo-hipofisário pela radioterapia (hipogonadismo secundário), uma vez que o doente apresentava um doseamento de testosterona total no limite inferior da normalidade com uma LH inapropriadamente baixa. Os efeitos adversos da quimioterapia (sobretudo da ifosfamida, mas também da vincristina) nas gónadas masculinas refletem-se, primariamente, no epitélio germinal¹⁶, o que justifica a oligoteratoastenozoospermia observada neste doente. A disfunção das células de Leydig provocada pela quimioterapia parece ser mais frequente com o aumento

Tabela 1
Causas de osteoporose nas crianças e adolescentes

Causas endócrinas e iatrogénicas de osteoporose nas crianças e adolescentes	
<i>Endócrinas</i>	Hipogonadismo Défice de hormona do crescimento Síndrome de Turner Hipertiroidismo Diabetes mellitus Hiperprolactinemia Amenorreia hipotalâmica Doença/síndrome de Cushing
<i>Iatrogénicas</i>	Glucocorticoides Metotrexato Ciclosporina Radioterapia Acetato de medroxiprogesterona Terapêutica supressiva com levotiroxina Anticonvulsivantes

da idade¹⁷. O mecanismo desta alteração após a quimioterapia é ainda desconhecido, uma vez que não existem evidências histológicas de anomalias nas células de Leydig na biópsia testicular após este tratamento. Apesar deste tratamento apresentar um efeito tóxico no epitélio secretor e germinal, a disfunção secretora pode também danificar indiretamente as espermatogónias e células derivadas. As alterações no fluxo sanguíneo causadas pela terapêutica e as modificações estruturais dentro dos testículos podem ter também um importante papel na fisiopatologia do hipogonadismo pela quimioterapia. Contudo, mesmo após esquemas combinados de quimioterapia, os homens não evoluem rapidamente para hipogonadismo severo, dada a baixa taxa de proliferação das células de Leydig¹⁸. No entanto, estão documentados aumentos de LH em um terço destes doentes com valores subnormais/normais de testosterona. O aumento da LH representa um mecanismo compensatório resultante do feedback negativo da testosterona ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário, refletindo uma diminuição na produção de testosterona pelas células de Leydig^{17,19,20}. Isto não se verificou neste caso, uma vez que, devido à radioterapia a que foi submetido, o doente apresentou concomitantemente hipogonadismo central devido à lesão das células gonadotróficas. Estas células representam 10–15% das células funcionantes da hipófise anterior, sendo o eixo gonadotrófico o segundo mais sensível à radiação externa, quer em crianças ou adultos⁴. A deficiência de gonadotrofinas clinicamente relevante é frequente após uma radiação ≥ 40 Gy, sendo uma complicação tardia, com uma incidência cumulativa de 20–50% após um período de seguimento a longo prazo^{5,21–24}, tal como se verificou neste caso.

Osteoporose

São reconhecidas, na literatura, causas endócrinas e iatrogénicas de osteoporose nas crianças e adolescentes (tabela 1)²⁵; está também estabelecido que certos tipos de neoplasias, como os osteossarcomas e os tumores cerebrais podem relacionar-se com osteoporose². Apesar da maioria dos doentes recuperar a densidade mineral óssea (DMO) após o tratamento oncológico, esta pode permanecer permanentemente reduzida se esta terapêutica contribuir para o não atingimento do adequado pico de massa óssea, estando os doentes submetidos antes ou durante a puberdade sob maior risco^{3,26,27}. No que diz respeito a este doente, a osteoporose desenvolvida poderia ter sido secundária a um conjunto de etiologias – deficiência de somatotropina, hipogonadismo, terapêutica com ifosfamida, com glucocorticoides e com metotrexato –, embora advogamos que a insuficiência de somatotropina constituiu o fator primordial para o seu desenvolvimento, como discutiremos a seguir.

Nos adultos jovens com uma doença crónica que reconhecida afeta o metabolismo ósseo, valores de T-score inferiores

a $-2,5$ na coluna lombar ou no colo do fémur são considerados diagnósticos de osteoporose. Nas crianças deve ser usado o padrão ajustado à idade e sexo, Z-score, definindo-se como diminuição da DMO um Z-score inferior a $-2,0$ ²⁸. É reconhecido que os métodos de doseamento da massa óssea nas crianças e adolescentes, sobretudo naqueles com deficiência de somatotropina, têm certas limitações. A DMO encontra-se intimamente relacionada, nas crianças em crescimento, com a idade, maturação óssea e variáveis antropométricas²⁹. A *Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)* é a técnica mais frequentemente utilizada para medir a DMO, refletindo o conteúdo de mineral por centímetro quadrado de osso – $DMO_{\text{área}}$. Outras técnicas, não tão comumente acessíveis, como a tomografia computadorizada quantitativa, permitem a determinação da DMO volumétrica, portanto a «verdadeira DMO»³⁰. A desvantagem do uso da DEXA relaciona-se com o facto de esta não considerar a espessura do osso, podendo subestimar a verdadeira DMO. Os doentes com deficiência de somatotropina geralmente apresentam uma estatura final inferior à prevista, tendo sido proposto que uma diferença na altura de 20 cm pode explicar uma discrepância na $DMO_{\text{área}}$ de aproximadamente um desvio-padrão, levando, assim, a uma perceção falsamente elevada do risco de fratura³¹. Para ajustar a $DMO_{\text{área}}$ para a altura podem ser usados certos modelos matemáticos, no entanto, são necessárias mais investigações para se obter a DMO de uma forma mais fidedigna nestes doentes. Estudos que determinaram a DMO volumétrica em crianças com deficiência de somatotropina confirmaram os dados prévios obtidos com $DMO_{\text{área}}$, que mostraram uma redução significativa da DMO nestes doentes^{29,32}, evidenciando a necessidade da somatotropina para o metabolismo ósseo.

Vários autores demonstraram a diminuição da DMO em adultos com deficiência de somatotropina instalada na infância^{31,33–39}. A somatotropina apresenta efeitos diretos e indiretos (via IGF-1) na remodelação óssea, através da sua ação nos osteoblastos e osteoclastos^{40–43}, e no crescimento linear, dado que regula a atividade dos condrócitos da placa de crescimento (fig. 4). Ocorre perda de massa óssea quando a reabsorção excede a formação óssea, como se verifica na deficiência de somatotropina. A DMO aumenta durante a infância, alcançando um pico entre os 20 e os 30 anos. Normalmente verifica-se um marcado aumento da DMO durante a puberdade, resultado do crescimento acelerado e da remodelação óssea, sob influência da somatotropina e das hormonas sexuais. Sabe-se que a deficiência de somatotropina apresenta um efeito relevante no osso dos adultos jovens, independentemente da idade de instalação e da etiologia deste défice, mas parece ter um papel menos importante nos doentes com instalação na idade adulta, o que fundamenta o papel primordial da somatotropina na aquisição do pico de massa óssea⁴⁴. Consideramos que o doente apresentado não alcançou o pico de massa óssea desejado devido à insuficiência de somatotropina instalada na infância e não tratada. O facto desta hormona estimular todos os aspetos do turnover ósseo pode explicar, em parte, os efeitos do tratamento com somatotropina na DMO. Estudos com um longo seguimento⁴⁵ mostraram um padrão da evolução da DMO com terapêutica com somatotropina – ocorre uma ligeira diminuição da DMO nos primeiros 6 meses; após 18 meses, verifica-se um aumento da DMO, mantido aos 24 meses. Ensaio com 6 anos de tratamento demonstraram ganhos persistentes na DMO⁴⁶; outros⁴⁷ evidenciaram ainda um continuum do aumento da DMO mesmo após a suspensão da somatotropina. Estes dados levaram Ohlsson et al.⁴⁸ a propor um modelo que defende que esta hormona aumenta o turnover ósseo globalmente, mas favorece a formação óssea. Uma vez que a reabsorção precede a formação óssea, verifica-se uma diminuição da DMO no início da terapêutica com somatotropina; após 6 meses, a formação óssea prevalece havendo um aumento consequente da DMO; aos 12 meses, a DMO perdida no período inicial é restabelecida. Outros autores demonstraram ainda que não ocorreu redução na DMO

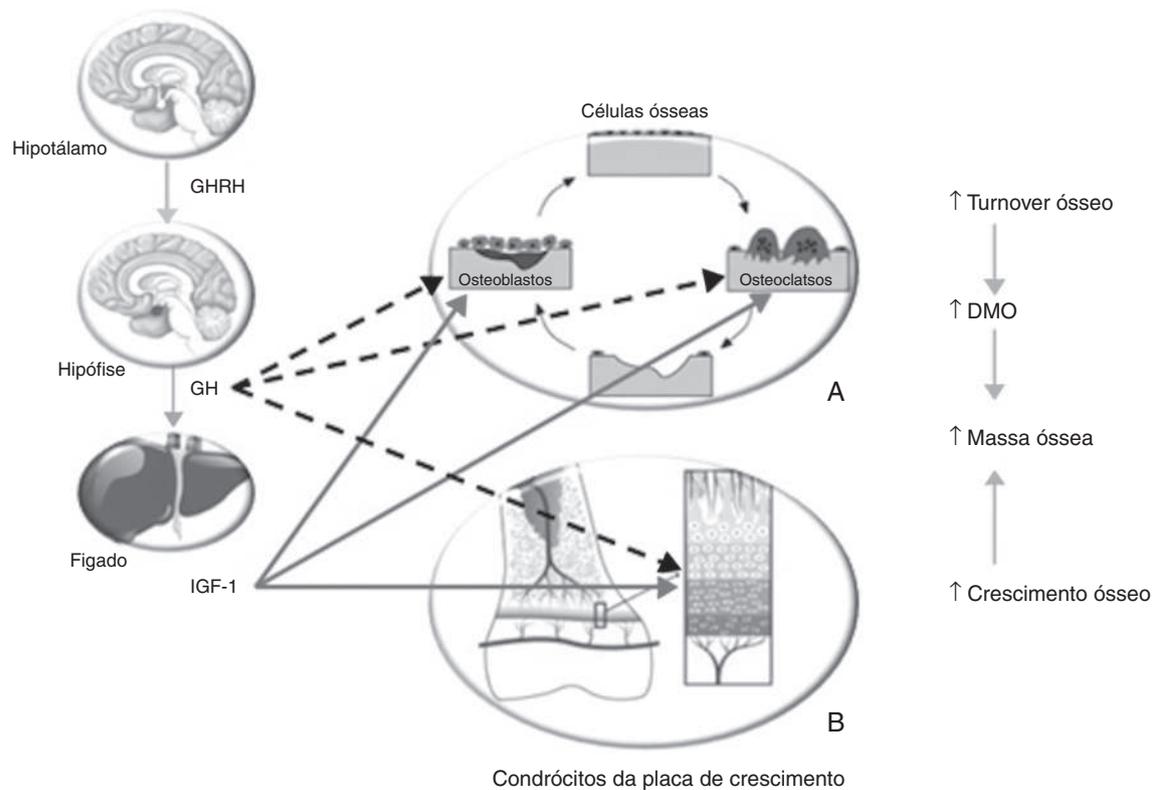


Figura 4. Efeito da somatotropina (GH)/IGF-1 no metabolismo ósseo. A – A somatotropina estimula os precursores dos osteoblastos; esta hormona e o IGF-1 estimulam a proliferação e atividade dos osteoblastos, resultando na formação de novo osso. A somatotropina pode estimular ou inibir o recrutamento dos precursores dos osteoclastos; o IGF-1 estimula também o recrutamento e atividade dos osteoclastos, resultando em reabsorção óssea. Portanto, o efeito da somatotropina e IGF-1 é promover o turnover ósseo. B – A somatotropina estimula a proliferação dos condrócitos e dos seus precursores. O IGF-1 estimula a divisão e atividade das células proliferativas. Portanto, o outro efeito da somatotropina e do IGF-1 é estimular o crescimento ósseo, contribuindo para o aumento da massa óssea. Adaptado de: Olney³⁰. GHRH: *growth hormone releasing hormone*.

até 2 anos após a suspensão da terapêutica com somatotropina (após o crescimento linear estar completo), nos adultos com deficiência desta hormona instalada na infância⁴⁹. Contudo, estes doentes apresentaram redução dos marcadores do turnover ósseo, sugerindo que o ciclo de remodelação do osso teria sido afetado pela descontinuação do tratamento. Um ensaio randomizado multicêntrico⁵⁰, que englobou 128 doentes adultos com deficiência de somatotropina diagnosticada em idade pediátrica, avaliou o efeito na DMO do tratamento com somatotropina com doses de adulto, doses pediátricas ou nenhum tratamento. Aos 2 anos a DMO era significativamente maior nos doentes sob terapêutica, sem diferenças significativas entre as doses, sugerindo que as de adulto são satisfatórias para a continuação da aquisição da massa óssea após o encerramento das epífises. Portanto, uma terapêutica com somatotropina adequada durante a infância, adolescência e no adulto jovem é essencial para a aquisição do pico de massa óssea. Esta terapêutica deve ser continuada mesmo após a cessação do crescimento linear, altura em que a aquisição da massa óssea continua a decorrer, de forma a que o doente possa atingir o pico de massa óssea adequado; esta recomendação aplica-se igualmente aos doentes com deficiência de somatotropina com instalação na idade adulta que ainda não atingiram o referido pico. Neste sentido, consideramos que o tratamento com somatotropina requererá um longo período até que a sua eficácia se reflita nos valores de DMO, neste doente. Outras terapêuticas para a osteoporose, nomeadamente os bifosfonatos cujo uso em adultos jovens não é consensual, não nos parecem adequadas neste doente, sobretudo por nos parecer mais plausível tratar a etiologia desta osteoporose – a deficiência de somatotropina.

É reconhecido o papel das hormonas sexuais, principalmente dos estrogénios (no sexo masculino a sua ação requer

a aromatização da testosterona) na aquisição e manutenção da massa óssea, sendo estas hormonas essenciais para o crescimento pubertário normal e para a maturação das epífises dos rapazes⁵¹. O hipogonadismo parcial neste doente instalou-se após a puberdade, altura em que o doente já se encontrava numa fase mais tardia de aquisição da massa óssea. Além disso, o seu tratamento não originou melhoria da DMO pelo que consideramos que o hipogonadismo não constituiu o fator chave no desenvolvimento da osteoporose.

O tratamento com glucocorticoides pode também apresentar efeitos nefastos no tecido ósseo, uma vez que estas hormonas estimulam a reabsorção e reduzem a formação óssea^{52,53}, através de diferentes mecanismos, nomeadamente inibição dos osteoblastos e estimulação da proliferação dos osteoclastos, diminuição dos esteroídes sexuais e interferência direta com o metabolismo do cálcio (fig. 5)⁵⁴. O risco de perda de massa óssea é mais pronunciado nos primeiros meses da corticoterapia, seguida por uma perda menor, mas mantida com o seu uso continuado⁵³. Os doentes expostos a doses cumulativas > 9.000 mg/m² de prednisona (ou equivalente) estão sob maior risco de desenvolvimento de osteoporose^{55,56}. No caso apresentado, admitimos que a perfusão de prednisona, em dose única, não foi responsável pela osteoporose, dado que nem a dose nem a duração da terapêutica com este fármaco foram suficientes para que esta complicação se desenvolvesse.

Existem estudos que demonstram que o metotrexato reduz a DMO, sobretudo quando usado em doses > 40.000 mg/m² 3,55,57,58. Este fármaco pode levar ao aumento da reabsorção e inibição da formação óssea com consequente diminuição do turnover⁵⁹⁻⁶¹. Um estudo prospetivo com 40 crianças com leucemia linfática aguda tratadas com metotrexato demonstrou que 64% apresentaram diminuição da DMO e 39% desenvolveram fraturas durante o tratamento, recuperando de seguida⁶². Contudo, consideramos que

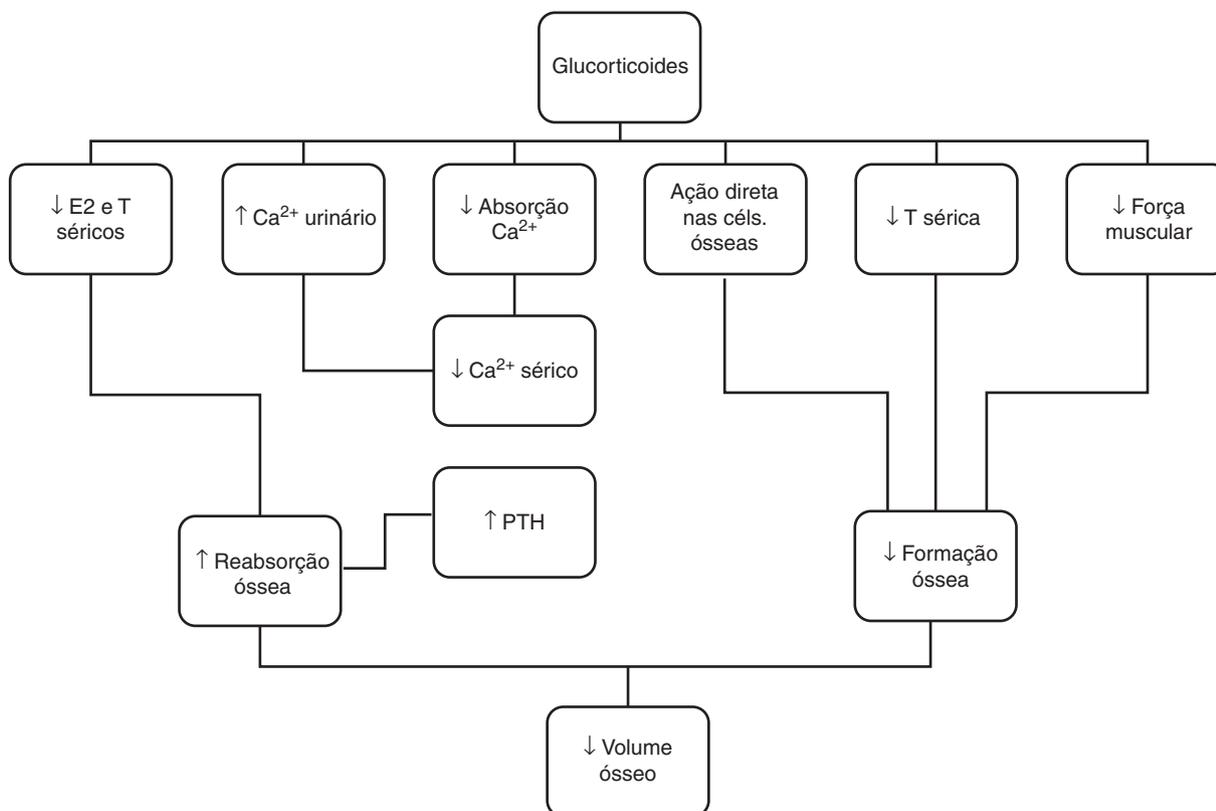


Figura 5. Mecanismos da perda de massa óssea em doentes sob corticoterapia. Ca²⁺: cálcio; Cél.: células; E2: estrogênio; PTH: paratormona; T: testosterona.

o tratamento com este fármaco no doente por nós apresentado não teve impacto na diminuição da DMO pelas mesmas razões que a corticoterapia.

A ifosfamida, um agente de quimioterapia frequentemente associado à redução da massa óssea⁶³, é gonadotóxico e, portanto, um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos no osso é a diminuição da produção de esteroides sexuais⁶⁴. Contudo, o seu impacto no tecido ósseo deve-se sobretudo à lesão do túbulo contornado proximal renal que ocorre com doses $\geq 50 \text{ g/cm}^2$ de ifosfamida ou em combinação com cisplatina, provocando perda de fosfato renal, acidose metabólica e hipercalemiúria; em casos mais severos, o tratamento com ifosfamida pode resultar em osteomalacia hipofosfatémica^{65,66}. Mais uma vez, esta não nos parece a causa provável da osteoporose deste doente, uma vez que este doente não desenvolveu alterações da função renal ou do metabolismo fosfo-cálcico durante o seu seguimento, embora consideremos que a gonadotoxicidade verificada seja devida, em parte, à ifosfamida.

Conclusão

As sequelas endócrinas são frequentes nos doentes sobreviventes de cancro. É essencial reconhecer e tratar a deficiência de somatotropina nestes doentes, sabendo-se que é uma das principais complicações da radioterapia quando atinge o eixo hipotálamo-hipofisário, sobretudo em crianças e jovens. No caso apresentado, apesar do doente ter sido exposto a diversas terapêuticas passíveis de conduzirem a uma diminuição da DMO, a deficiência de somatotropina não tratada foi preponderante no desenvolvimento de osteoporose. Devem ser realizados esforços para criar condições que permitam a terapêutica de reposição com somatotropina em tempo útil e duração adequadas às particularidades de cada um destes doentes.

As crianças sobreviventes de doença oncológica devem ter um seguimento multidisciplinar envolvendo obrigatoriamente

um endocrinologista/pediatra com experiência em endocrinologia pediátrica.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):594–8.
2. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1570–93.
3. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: Long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):e705–13.
4. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12(1):40–50.
5. Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT, Ho JH. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function—a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med*. 1991;78(286):165–76.

6. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: Demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1079–92.
7. Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5(3):287–90.
8. Little MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med.* 1991;78(287):265–74.
9. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Horm Res.* 2000;54(2):53–9.
10. Achermann JC, Brook CG, Hindmarsh PC. The GH response to low-dose bolus growth hormone-releasing hormone (GHRH(1-29)NH2) is attenuated in patients with longstanding post-irradiation GH insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(4):359–64.
11. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet.* 1975;2(7925):104–7.
12. Crosnier H, Brauner R, Rappaport R. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone (hp GHRH1-44) as an index of growth hormone secretory dysfunction after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia (24 grays). *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(5):681–7.
13. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(4):369–84.
14. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3227–32.
15. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995;141(3):259–77.
16. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med.* 1980;93(1):109–14.
17. Howell SJ, Radford JA, Ryder WD, Shalet SM. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: Evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1493–8.
18. Huhtaniemi I, Toppari J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 1995;377:33–54.
19. Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer.* 1982;49(3):418–22.
20. Tsatsoulis A, Whitehead E, St John J, Shalet SM, Robertson WR. The pituitary-Leydig cell axis in men with severe damage to the germinal epithelium. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(6):683–9.
21. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6355–60.
22. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8(11):1857–67.
23. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328(2):87–94.
24. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1982;54(6):1164–8.
25. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2009;94(2):400–9.
26. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lustig RH, Rivera GK, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia.* 2001;15(5):728–34.
27. Hesselting PB, Hough SF, Nel ED, van Riet FA, Beneke T, Wessels G. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:44–7.
28. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2735–48.
29. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Measurement of volumetric bone mineral density accurately determines degree of lumbar undermineralization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998;83(9):3150–4.
30. Olney RC. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(3):228–34.
31. De Boer H, Blok GJ, van Lingen A, Teule GJ, Lips P, van der Veen EA. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. *J Bone Min Res.* 1994;9(8):1319–26.
32. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2423–8.
33. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):118–23.
34. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1344–8.
35. Sartorio A, Ortolani S, Conti A, Cherubini R, Galbiati E, Faglia G. Effects of recombinant growth hormone (GH) treatment on bone mineral density and body composition in adults with childhood onset growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(8):524–9.
36. Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(4):409–15.
37. Balducci R, Toscano V, Pasquino AM, Mangiantini A, Municchi G, Armenise P, et al. Bone turnover and bone mineral density in young adult patients with panhypopituitarism before and after long-term growth hormone therapy. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(1):42–6.
38. Benbassat CA, Wasserman M, Laron Z. Changes in bone mineral density after discontinuation and early reinstatement of growth hormone (GH) in patients with childhood-onset GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 1999;9(5):290–5.
39. Ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O, Stuurman L, van der Veen EA. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2373–80.
40. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells in vitro. *Growth Regul.* 1994;4(3):131–5.
41. Ernst M, Froesch ER. Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;151(1):142–7.
42. Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatani M, Kobayashi T, Chihara K. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. *Endocrinology.* 1996;137(1):35–41.
43. Chihara K, Sugimoto T. The action of GH/IGF-I/IGFBP in osteoblasts and osteoclasts. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 5:45–9.
44. Mukherjee A, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy (GHRT) in children and adolescents: Skeletal impact. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(3):235–42.
45. Johansson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2865–73.
46. Clanget C, Seck T, Hinke V, Wuster C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(1):93–9.
47. Holmes SJ, Whitehouse RW, Economou G, O'Halloran DJ, Adams JE, Shalet SM. Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(1):3–7.
48. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Sliotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998;19(1):55–79.
49. Fors H, Bjarnason R, Wirent L, Albertsson-Wikland K, Bosaeus L, Bengtsson BA, et al. Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):617–24.
50. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: A 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4124–9.
51. Frank GR. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(3):217–21.
52. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14(7):1061–6.
53. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
54. Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest.* 1992;102(5):1426–35.
55. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1215–21.
56. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Aony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3066–72.
57. Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):231–7.
58. Fan C, Georgiou KR, King TJ, Xian CJ. Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: A model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:903097.
59. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66(4):602–7.
60. May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):201–6.

61. Wheeler DL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE. The short- and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone*. 1995;16(2):215–21.
62. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*. 1996;11(11):1774–83.
63. De Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Louis O, Maurus R, Otten J. Bone metabolism and mineralisation after cytotoxic chemotherapy including ifosfamide. *Arch Dis Child*. 1994;71(4):346–8.
64. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, de Wandeleer A, Devogelaer JP, Brichard B, et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4):241–50.
65. Smeitink J, Verreussel M, Schroder C, Lippens R. Nephrotoxicity associated with ifosfamide. *Eur J Pediatr*. 1988;148(2):164–6.
66. Skinner R, Pearson AD, Price L, Coulthard MG, Craft AW. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child*. 1990;65(7):732–8.



Short article

False positive ^{68}Ga -DOTA-NOC: role for endoscopic ultrasound assessment



Lídia Roque Ramos^{a,*}, Pedro Pinto Marques^a, Ângelo Silva^b, Bernardo Dias Pereira^c

^a Gastroenterology Department, Hospital Garcia de Orta, Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal

^b Nuclear Medicine Department, Instituto Português de Oncologia, R. Prof. Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal

^c Endocrinology Department, Hospital Garcia de Orta, Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 April 2015

Accepted 2 October 2015

Available online 4 December 2015

Keywords:

Pancreatic neuroendocrine tumor

^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT

Endoscopic ultrasound

ABSTRACT

We present two patients with a clinically suspected neuroendocrine tumor who underwent ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT where a high tracer uptake in the uncinate process was observed. Repeated endoscopic ultrasound was negative for a neuroendocrine tumor. ^{68}Ga -DOTA peptide techniques have emerged as more sensitive and specific tests than Octreoscan[®]. Nevertheless, physiological uptake of the uncinate process remains a “false” positive source and should be considered when managing patients with clinically suspected neuroendocrine tumors. Endoscopic ultrasound is a useful technique in this setting given its high diagnostic accuracy for pancreatic nodules as small as 2 mm.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Falsos positivos em estudos ^{68}Ga -DOTA-NOC: papel da ecoendoscopia

RESUMO

Os autores apresentam 2 doentes com suspeita clínica de tumor neuroendócrino. No decurso da investigação realizaram PET/TC com ^{68}Ga -DOTA-NOC que revelou captação aumentada no processo uncinado. Ecoendoscopias seriadas não identificaram qualquer lesão pancreática. As técnicas de medicina nuclear com utilização de péptidos ^{68}Ga -DOTA têm emergido como exames mais sensíveis e específicos que o tradicional Octreoscan[®]. Contudo, a hiper captação fisiológica do processo uncinado mantém-se uma fonte de “falsos” positivos que deve ser considerada na abordagem de doentes com suspeita clínica de tumor neuroendócrino. A ecoendoscopia é uma técnica útil neste contexto dada a elevada acuidade no diagnóstico de nódulos pancreáticos, permitindo observar lesões a partir de 2 mm.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palavras-chave:

Tumor neuroendócrino pancreático

^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT

Ecoendoscopia

We present two patients with a clinically suspected neuroendocrine tumor (NET) who underwent ^{68}Ga -DOTA-NOC and endoscopic ultrasound (EUS).

The first case refers to a 49-year-old woman who presented with Cushingoid features for two years, namely easy bruising, proximal myopathy, hyperpigmentation, new-onset hypertension, weight gain, depression and emotional lability. Laboratory

evaluation revealed ACTH dependent hypercortisolism (urinary free cortisol 227 $\mu\text{g}/24\text{h}$ – R 20–90; ACTH 91.1 – R <50 pg/mL). CRH test, high dexamethasone suppression test and CRH stimulated bilateral inferior petrosal sinus sampling supported an ectopic source of ACTH. Brain MRI revealed a normal pituitary gland. Metyrapone (up to 1.75 g/day) and ketoconazole (up to 800 mg/day) were started, but 9 months later the patient was submitted to a bilateral adrenalectomy due to intolerance to medical therapy and worsening of medical comorbidities. In the diagnostic workup a ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT was performed and revealed a high tracer uptake (maximum SUV (standardized uptake value)

* Corresponding author.

E-mail address: lidia.roque.ramos@gmail.com (L. Roque Ramos).

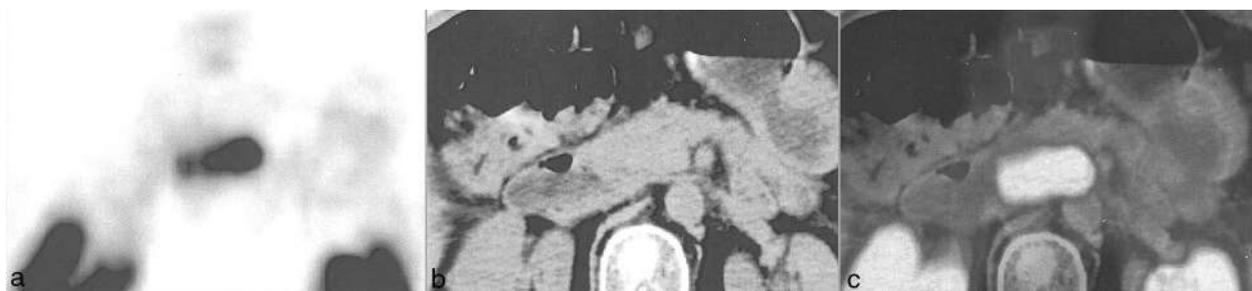


Fig. 1. ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT: (a) PET positive uptake in the uncinate process, maximum SUV 17.35; (b) anatomical location in CT scan; (c) composed PET/CT image.

17.35) in the uncinate process (Fig. 1a–c). The EUS examination (UCT 10–140 AL5; Olympus) only depicted a 6 mm well-defined cyst in the pancreatic head (Fig. 2). Despite the benign characteristics of the cyst a fine needle aspiration was taken with a 25G needle to rule out an atypical NET. Cell block cytology was consistent with a simple cyst. The patient repeated EUS one year later and aside from the pancreatic cyst no other abnormalities were seen. Five years post-adrenalectomy a pituitary macroadenoma was depicted on brain MRI. Transsphenoidal surgery was performed and pathologic examination revealed an ACTH-staining tumor. Serum ACTH dramatically decreased after surgery (31 pg/mL).

In the second case a 38-year-old man presented with aqueous chronic diarrhea, arthralgia and episodic palpitations for 1 year. Clinical suspicious of a NET led to biochemical work-up and functional imaging (Octreoscan[®]). Levels of 24 h urinary 5-HIAA, serum chromogranin A and neuron-specific enolase were normal. Octreoscan[®] revealed a moderate-high tracer uptake in the upper abdomen. Subsequently, a ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT showed a high uptake (maximum SUV 21.7) in the uncinate process. The

patient underwent two EUS examinations, requested by the attending physician 8 months apart, and no pancreatic abnormality was identified. On follow-up the patient was diagnosed with an anxiety disorder and the symptoms improved after commencing psychiatric therapy.

NETs are rare and heterogeneous tumors that arise most frequently in the gastrointestinal tract and bronchopulmonary system. Evaluation of NET of unknown origin includes a thorough family history, tumor markers, chest, abdomen and pelvis CT or MRI and nuclear imaging techniques.¹ Currently, ^{68}Ga -DOTA peptides techniques are replacing Octreoscan[®] as the standard nuclear imaging technique to assess NET.² Pancreatic head uptake of ^{68}Ga -DOTA peptides is common in PET/CT. Although most patients present low uptake in the pancreatic head, a high focal uptake in the uncinate process, mimicking a malignant tumor, can be physiological, with maximum reported SUV up to 28.7.^{3,4}

The presented cases stress the importance of carefully interpreting nuclear imaging positive findings in the uncinate pancreatic process where, even with a more sensible and specific method such as ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT, physiological high uptake can occur and is responsible for “false” positive results. Also, after a positive nuclear imaging test, EUS is a reliable technique to diagnose or rule out a pancreatic NET given its high diagnostic accuracy even for pancreatic lesions as small as 2–3 mm.⁵

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Funding

None declared.

Conflicts of interest

The authors disclose no funding or conflict of interest.

References

- Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:1397–402.
- Bodei L, Kidd M, Prasad V, Baum RP, Drozdov I, Modlin IM. The future of nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors: on a clear day one might see forever. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2189–93.

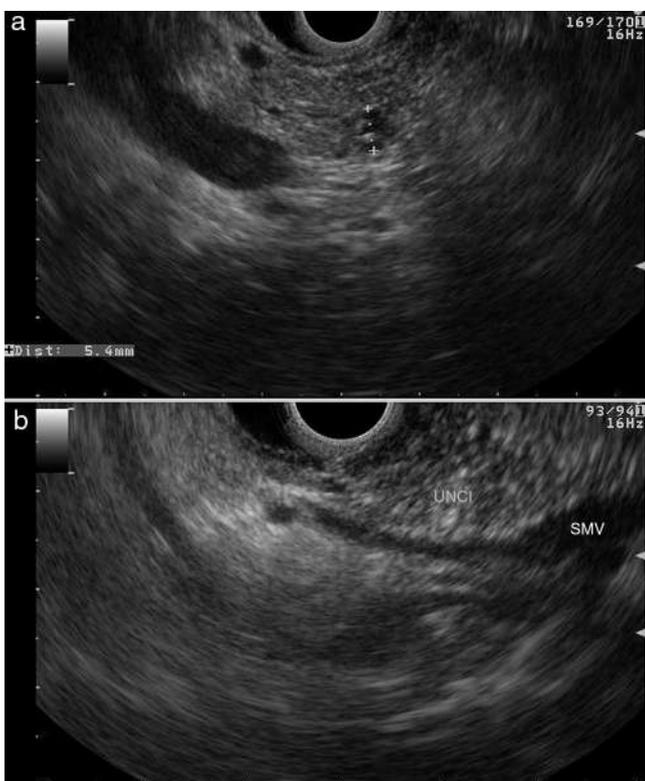
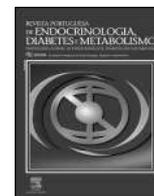


Fig. 2. Linear endoscopic ultrasound: (a) 6 mm pancreatic head cyst; (b) normal uncinate process (UNC) underlined by the superior mesenteric vein (SMV) as seen through D2.

3. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:514–23.
4. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:61–7.
5. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver*. 2012;6:405–10.



Revisão

A importância da vacinação dos adultos com diabetes tipo 2 na prevenção da doença invasiva pneumocócica

Susana Castro Marques^{a,*}, Ana Maia^b e Luís Veloso^c^a Pfizer Vaccines Medical Cluster Lead - Portugal, Nordics & Baltics, Pfizer Vaccines Medical – Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda., Porto Salvo, Portugal^b Vaccines Medical & Scientific Relations, Pfizer Vaccines Medical – Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda., Porto Salvo, Portugal^c Clinical Data Unit, Eurotrials, Consultores Científicos SA, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de maio de 2014

Aceite a 23 de novembro de 2015

On-line a 12 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Streptococcus pneumoniae

Doença invasiva pneumocócica

Vacina pneumocócica

Adultos

RESUMO

Introdução e objetivos: A diabetes mellitus (DM) está associada a um maior risco de diversos tipos de infeção, sendo umas das comorbilidades mais comuns nos adultos com doença invasiva pneumocócica (DIP). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DIP é a principal causa de morte prevenível pela vacinação, pelo que a adoção de medidas que visem atenuar o impacto dos respetivos fatores de risco constitui uma preocupação das autoridades de saúde. Este artigo revê a DIP nos adultos com DM tipo 2, com especial destaque para as estratégias de prevenção nesta população.

Métodos: Pesquisa de publicações originais e de revisão recentes, relatórios epidemiológicos sobre DM e DIP e recomendações sobre vacinação pneumocócica pelas principais entidades de saúde pública e sociedades médicas nacionais e internacionais.

Conclusões: As vacinas pneumocócicas, e em particular as vacinas de tecnologia conjugada, representaram um avanço muito relevante na prevenção da DIP. Assim, no âmbito da infeção pneumocócica em pessoas com doenças crónicas como a DM, a vacinação pneumocócica pode revelar-se como uma importante medida de prevenção. Atualmente, a cobertura da vacinação pneumocócica nos doentes com DM é baixa, tornando-se essencial o papel das sociedades médicas e das autoridades de saúde no delineamento de estratégias que visem a imunização mais abrangente desta população.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The importance of immunization in the prevention of invasive pneumococcal disease among adults with type 2 Diabetes

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Diabetes mellitus (DM) is associated with increased risk of several types of infection and is one of the most common comorbidities in the adult population with Invasive Pneumococcal Disease (IPD). According to the World Health Organization (WHO), IPD is the leading cause of vaccine-preventable deaths, making the implementation of measures to minimize the impact of this disease's underlying risk factors, a concern for health authorities. In the present work, we review IPD among adults with type 2 DM, with emphasis in the immunization strategies in this population.

Methods: Search for recent research and review papers, epidemiological reports related to DM and DIP and recommendations regarding pneumococcal immunization from national and international public health entities and medical societies.

Keywords:

Diabetes mellitus

Streptococcus pneumoniae

Invasive pneumococcal disease

Pneumococcal vaccine

Adults

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: susana.marques@pfizer.com (S.C. Marques).

Conclusions: Pneumococcal vaccines, particularly the conjugated ones, represent a marked progress in the prevention of IPD. Therefore, in individuals with chronic diseases such as DM, pneumococcal vaccination can constitute an important preventive measure. However, currently pneumococcal vaccination coverage in this specific population is low, hence, the role of medical societies and health authorities is essential to the adoption of broader immunization strategies.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A diabetes mellitus (DM) está associada a um maior risco de vários tipos de infeção, sendo umas das comorbilidades mais frequentes nos adultos com doença pneumocócica¹. A DM está também associada a um risco aumentado de hospitalizações e mortalidade por infeção pneumocócica^{2,3}.

Em 2013, a prevalência estimada da DM em Portugal no grupo etário entre 20–79 anos foi de 13,0%. As patologias respiratórias foram responsáveis por 12,0% dos internamentos nos doentes com DM e por 16,2% da letalidade intra-hospitalar registada⁴.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença invasiva pneumocócica (DIP) constitui a principal causa de morte prevenível pela vacinação. Deste modo, a adoção de medidas de saúde pública com vista a atenuar o impacto dos fatores de risco de DIP é uma preocupação das autoridades de saúde em todo mundo⁵.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre a DIP na população adulta com DM tipo 2, com especial destaque para as estratégias de prevenção da doença.

Métodos

Este trabalho teve por base publicações originais e de revisão recentes sobre o tema. Foram ainda pesquisados relatórios com dados epidemiológicos sobre DM e DIP, recomendações sobre vacinação pneumocócica das principais entidades de saúde pública e sociedades médicas nacionais e internacionais, bem como documentos da OMS, da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.).

A diabetes mellitus e as doenças infecciosas

O aumento da prevalência da DM constitui uma preocupação de saúde pública. Estima-se que atualmente existam cerca de 371 milhões de pessoas com DM, correspondendo a 8,3% da população mundial, projetando-se que este número atinja os 552 milhões em 2030^{6,7}.

As doenças infecciosas são, de uma forma geral, mais frequentes e/ou mais graves nos doentes com DM, situação que potencia a morbilidade e mortalidade nesta população^{8,9}. Esta maior suscetibilidade dos doentes com DM inclui não apenas as infeções em geral, mas também infeções consideradas exclusivas da DM, como por exemplo a mucormicose rinocerebral^{8,10}.

A maior prevalência de infeções na DM é evidenciada por alguns estudos populacionais¹¹. Um estudo canadense, no qual foram incluídos indivíduos com DM diagnosticada até 1999, mostrou que cerca de metade dessa população notificou, pelo menos, uma doença infecciosa ou hospitalização por esse motivo. O risco de hospitalização e mortalidade devido a infeções foi aproximadamente 2 vezes superior nos doentes com DM, comparativamente a uma coorte de indivíduos sem DM¹. Um estudo prospetivo conduzido na Holanda, entre 2000–2002, em indivíduos com DM tipo 1 e 2, mostrou que este grupo apresenta um risco médio aumentado de cerca de 30 a 40% para o desenvolvimento de infeções do

trato respiratório inferior, trato urinário, pele e mucosas, quando comparado com uma coorte controlo de hipertensos sem DM³.

Diversos mecanismos fisiopatológicos podem explicar a maior suscetibilidade dos doentes com diabetes à infeção, nomeadamente o ambiente hiperglicémico que propicia alterações no sistema imunitário (ex. alterações funcionais dos neutrófilos, depressão do sistema antioxidante e disfunção da imunidade humoral), micro e macro-angiopatias, neuropatia, diminuição da atividade antibacteriana na urina, dismotilidade gastrointestinal e urinária, bem como um maior número de intervenções médicas⁸.

A diabetes mellitus e as infeções respiratórias

A DM constitui, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de infeções do trato respiratório¹².

Globalmente, as infeções do trato respiratório mais frequentes nos doentes com DM são as infeções por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), pelo vírus *influenza A*, vírus H1N1¹³ e a tuberculose^{14,15} constituindo-se, as 2 primeiras, como as infeções com maior incidência nesta população^{16,17}.

Existem poucos estudos que descrevam taxas de morbilidade e mortalidade resultantes de infeções por *S. pneumoniae* e pelo vírus *influenza* em doentes com DM. Geralmente, esses estudos reportam simultaneamente resultados sobre estes 2 tipos de infeção. Para além disso, os estudos observacionais disponíveis apresentam uma grande heterogeneidade entre si na população e *outcomes* analisados, facto que dificulta a síntese dos dados através de meta-análises. Fatores de enviesamento, como a idade e a presença de doenças cardiopulmonares, também dificultam a avaliação do impacto da DM neste tipo de infeções respiratórias⁹.

A evidência disponível permite concluir que algumas doenças crónicas, incluindo a DM, aumentam o risco de morbilidade, hospitalização e mortalidade devido a infeção por *S. pneumoniae* e vírus *influenza*^{2,11}. Valdez et al.¹⁸ avaliaram o impacto da DM na mortalidade por pneumonia e *influenza* entre 1987–1989, utilizando a base de dados de vigilância norte-americana. Os autores observaram que a morbilidade e mortalidade foram significativamente mais elevadas na população com DM durante os surtos epidémicos destas infeções. Este risco foi particularmente elevado nas mulheres e no grupo etário dos 25 aos 64 anos. Estudos que caracterizaram a epidemiologia da doença pneumocócica em diversos países mostraram que a DM é uma das comorbilidades mais comuns neste tipo de infeção^{19–24}.

A diabetes mellitus como fator de risco da doença invasiva pneumocócica

A DIP é definida pelo isolamento do *S. pneumoniae* no sangue, líquido céfalo-raquidiano, líquido pleural ou peritoneal, ou noutro local do organismo habitualmente estéril^{25–27}. O espectro clínico da DIP engloba diversas patologias, tais como bacteriemia, meningite, pneumonia complicada (com bacteriemia, com derrame pleural e/ou empiema) ou, mais raramente, endocardite e peritonite, entre outras infeções causadas pelo *S. pneumoniae*. Na população adulta total ou com mais de 65 anos de idade, respetivamente 75 a 80%

Tabela 1
Principais fatores de risco de doença invasiva pneumocócica na população adulta

Idade	Fatores intrínsecos		Fatores externos	Estilos de vida
	Indivíduos Imunocompetentes	Indivíduos Imunocomprometidos		
≥ 65 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Doença cardíaca crónica • Doença pulmonar crónica^a • Asplenia anatómica ou funcional • Diabetes mellitus • Doença hepática crónica • Fistula do líquido céfalo-raquidiano 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção por VIH • Insuficiência renal crónica, síndrome nefrótica • Neoplasia (de órgão sólido ou hematológica) • Transplante de órgão sólido • Doença autoimune • Terapêutica imunossupressora • Imunodeficiência primária 	Socioeconómicos Ambientais: <ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral das vias respiratórias prévia (ex: <i>influenza</i>) • Residência em lares ou unidades de cuidados continuados 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagismo • Alcoolismo

^a Inclui doença pulmonar obstrutiva crónica, enfisema e asma.

dos casos de DIP correspondem a quadros de pneumonia com bacteriemia^{28,29}.

O *S. pneumoniae* é a principal causa de pneumonia em todo o mundo, estimando-se que seja responsável por cerca de 30 a 50% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com necessidade de hospitalização³⁰⁻³².

Froes et al.³³, num estudo retrospectivo promovido pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia, estimaram a incidência de internamentos por PAC na população adulta em Portugal Continental entre 2000-2009. Este estudo demonstrou que as hospitalizações por PAC corresponderam a 3,7% do total de hospitalizações registadas na base de dados da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) nesse período. Observou-se uma incidência anual de hospitalização por PAC de 3,61 casos por 1.000 habitantes. Comparando as faixas etárias <50 e ≥ 50 anos, esta incidência aumentou de 0,66 para 7,49 casos por 1.000 habitantes, tendo atingido 13,4 casos por 1.000 habitantes no grupo etário acima dos 65 anos. Entre 2005-2009 a taxa anual de internamentos por PAC aumentou 28,2% comparativamente aos 5 anos anteriores. A letalidade intra-hospitalar média no período total em estudo foi de 20,4%³⁴.

Os principais fatores de risco de DIP incluem a idade, doenças crónicas, imunossupressão e fatores socioeconómicos, ambientais e relacionados com estilos de vida³⁵⁻⁴⁰ (tabela 1).

Kyaw et al.²¹ observaram que a incidência de DIP na população adulta nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1999-2000, foi superior nos indivíduos com comorbilidades específicas comparativamente à população saudável (definida pelos autores). A taxa de incidência de DIP por 100.000 habitantes variou entre 8,8 casos na população saudável e 503,1 casos em indivíduos com neoplasias hematológicas (risco relativo [RR] ajustado 38,3; IC95% 15,5-92,2). A incidência de DIP associada a DM foi de 51,4 casos por 100.000 habitantes (RR ajustado 3,4; IC95% 1,8-6,4).

Num estudo populacional conduzido em Inglaterra, van Hoek et al.⁴¹ avaliaram indivíduos hospitalizados por DIP entre 2002-2009 e estabeleceram o aumento de risco desta entidade em determinadas comorbilidades relativamente ao da população em geral, considerada saudável. Quer a incidência de DIP, quer a mortalidade associada aumentaram consideravelmente nos indivíduos com comorbilidades, em especial nos doentes imunocomprometidos, com doença respiratória crónica ou com doença hepática. Também no grupo de indivíduos com DM, o risco de hospitalização por DIP foi superior ao da população em geral, sendo mais acentuado no grupo etário entre 16-64 anos de idade (*odds ratio* [OR] 4,6; IC95% 4,2-5,0).

Tendo por base dados populacionais e laboratoriais relativos a casos de DIP observados no ano de 2009 em adultos nos EUA, Muhammad et al.²⁸ observaram que a infecção por VIH/SIDA,

alcoolismo e DM foram as comorbilidades mais frequentes no grupo etário entre 18-49 anos, sendo a DM a comorbilidade mais frequente no grupo etário dos 50 aos 64 anos. As comorbilidades mais prevalentes no grupo acima dos 65 anos foram as doenças cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crónica e DM. Apesar da prevalência dos fatores de risco analisados ter variado em função do grupo etário, a DM foi único fator que apresentou uma frequência elevada em todos os grupos etários analisados.

Outros estudos confirmaram que a DM é uma comorbilidade frequente em adultos hospitalizados por PAC⁴²⁻⁴⁴ e pneumonia com bacteriemia^{45,46}, constituindo-se também como um fator de risco independente deste tipo de infeções⁴⁷.

Vários estudos avaliaram a mortalidade da DIP em doentes com fatores de risco⁴⁸⁻⁵⁰. Fekin et al.⁴⁸ reportaram as taxas de mortalidade nos doentes internados por DIP nos EUA, entre 1995-1997, em função das comorbilidades. A cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal foram as comorbilidades que mais significativamente aumentaram o risco de mortalidade nesta população. A DM foi identificada em cerca de 17% dos casos de mortalidade nos doentes internados por DIP (RR 2,9; IC95% 2,0-4,3) (tabela 2).

Van Hoek et al.⁴¹ mostraram que o risco de mortalidade por DIP nos indivíduos com pelo menos um fator de risco foi mais elevado em todos os grupos etários analisados, sendo mais notório no grupo dos 16 aos 64 anos de idade (OR 3,9; IC95% 3,4-4,4). O risco de mortalidade nos indivíduos com DM foi mais acentuado no grupo etário entre 16-64 anos (OR 4,6; IC95% 4,2-5,0).

O diagnóstico laboratorial da DIP é estabelecido através de cultura e/ou outras técnicas laboratoriais que permitam a identificação do *S. pneumoniae*. É provável que, para uma parte significativa das populações analisadas nesses estudos, não tenham sido obtidas amostras para confirmação do agente infeccioso ou que o microrganismo não tenha sido identificado. Outras limitações dos estudos disponíveis incluem o número de indivíduos analisados em alguns grupos populacionais, as técnicas de amostragem e a identificação do grupo de controlo⁹. No entanto, o risco acrescido de incidência e mortalidade por DIP nos doentes com DM constitui a base para o potencial benefício da utilização de vacinas, com o objetivo de prevenir a infecção por *S. pneumoniae*.

Tipos de vacinas pneumocócicas e sua efetividade

Atualmente estão disponíveis 2 tipos de vacinas pneumocócicas: a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e as vacinas pneumocócicas polissacáridas conjugadas com um número progressivamente crescente, ao longo dos últimos anos, de polissacáridos capsulares de diferentes serotipos: 7-valente (VPC7), 10-valente (VPC10) e 13-valente (VPC13)²⁵.

Tabela 2Estratificação por comorbilidade da taxa de mortalidade em doentes internados por doença invasiva pneumocócica nos Estados Unidos da América entre 1995-1997⁴⁸

Comorbilidade	Nº de óbitos/total(Taxa de mortalidade não ajustada)	Risco relativo (IC95%)
Nenhuma	44/757 (6)	Referência
Cirrose hepática	20/59 (34)	5,8 (3,7-9,2)
Insuficiência cardíaca	70/255 (27)	4,7 (3,3-6,7)
Insuficiência renal	40/164 (24)	4,2 (2,8-6,2)
Neoplasia de órgão sólido	45/210 (21)	3,7 (2,5-5,4)
Doença cardíaca isquémica	29/156 (19)	3,2 (2,1-5,0)
Asplenia	3/16 (19)	3,2 (1,1-9,3)
Diabetes mellitus	42/254 (17)	2,9 (2,0-4,3)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	60/372 (16)	2,8 (1,9-4,0)
Terapêutica imunossupressora	23/157 (15)	2,5 (1,6-4,1)
SIDA	28/207 (14)	2,3 (1,5-3,6)
Neoplasia hematológica	10/77 (13)	2,2 (1,2-4,3)
Asma	12/159 (8)	1,3 (0,7-2,4)
Infeção por VIH (sem SIDA)	13/206 (6)	1,1 (0,6-2,0)

Tabela 3Epidemiologia da doença invasiva pneumocócica na população adulta ≥ 65 anos de idade antes (1998-1999) e após (2004) a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7-valente na população pediátrica em 2000 (adaptado de Jackson et al.⁵⁶)

Serotipos pneumocócicos	1998-1999		2004	
	Nº de casos de DIP/100.000 habitantes	Todos os casos de DIP (%)	Nº de casos de DIP/100.000 habitantes	Todos os casos de DIP (%)
Todos	61,5	100	38,0	100
7 serotipos (também incluídos na VPP23)	34,5	56	8,2	22
16 serotipos da VPP23 (não incluídos na VPC7)	17,2	28	18,7	49
23 serotipos da VPP23	51,7	84	26,9	71
Serotipos não incluídos na VPP23	9,8	16	11,1	29

DIP: doença invasiva pneumocócica; VPC13: vacinas pneumocócicas conjugadas; VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

A VPP23 contém polissacáridos capsulares de 23 serotipos de *S. pneumoniae* e está disponível em Portugal desde 1996, com indicação para a imunização ativa em indivíduos de alto risco a partir dos 2 anos de idade^{51,52}. No entanto, a proporção de serotipos incluídos na VPP23 causadores de DIP na população adulta tem-se mantido estável e acima dos 80% desde a introdução desta vacina⁵³. Dois fatores poderão explicar esta situação: a reduzida utilização desta vacina na população portuguesa⁵⁴ e a sua efetividade modesta⁵⁵. Nos EUA, um país com uma taxa de cobertura de VPP23 superior a Portugal, comparando 2 períodos de tempo (1998-1999 e 2004) em que a utilização da VPP23 em idades acima dos 65 anos aumentou de 54 para 65%, a incidência da DIP nessa população reduziu de forma significativa após a introdução da VPC7 na população pediátrica. No entanto, a incidência devido aos serotipos exclusivos da VPP23 aumentou de 17,2/100.000 habitantes para 18,7/100.000 habitantes⁵⁶ (tabela 3).

Relativamente à efetividade da VPP23, uma revisão sistemática mostrou um efeito protetor desta vacina na prevenção da DIP e pneumonia por todas as causas em adultos saudáveis. Contudo, em adultos com risco acrescido de DIP esta vacina não tem demonstrado de forma consistente um efeito protetor⁵⁵.

Os polissacáridos pneumocócicos *per se* são antigénios T-independentes, traduzindo-se num envolvimento limitado dos linfócitos T, na geração de anticorpos essencialmente do tipo IgM na resposta imunitária primária, e na baixa produção de linfócitos B de memória, o que resulta na baixa persistência de memória imunológica^{25,55,57,58}. Nos 2 primeiros anos de vida, altura em que o risco de infeção por *S. pneumoniae* é muito elevado, uma baixa resposta imunitária aos antigénios polissacáridos simples contraindica a utilização deste tipo de vacina⁵.

A tecnologia conjugada consiste na ligação química dos polissacáridos isolados das cápsulas dos vários serotipos a uma proteína transportadora, o que possibilita a ativação e envolvimento dos

linfócitos T na resposta imunitária, na geração de anticorpos essencialmente do tipo IgG na resposta imunitária primária e na formação de linfócitos B de memória. As vacinas conjugadas permitem uma proteção mais prolongada, comparativamente às vacinas polissacáridas simples, e conferem uma resposta anamnésica à revacinação^{59,60}. Para além disso, as vacinas conjugadas, por modificarem o estado de portador nasofaríngeo, potencialmente possibilitam uma proteção indireta de indivíduos não vacinados de outros grupos etários⁶¹.

A tabela 4 resume as características das vacinas pneumocócicas autorizadas em Portugal.

A VPC7 foi introduzida em Portugal em 2001, tendo sido utilizada até ao início de 2010 com indicação para a imunização de crianças a partir dos 2 meses até aos 5 anos de idade^{58,65}. Em virtude da comprovada eficácia, efetividade e segurança da VPC7, a OMS passou a recomendar a sua inclusão nos programas de imunização de rotina, sobretudo nos países com mortalidade elevada no grupo etário abaixo dos 5 anos^{25,66}.

Após a introdução da VPC7 no programa de imunização de rotina dos EUA, foi possível observar um decréscimo acentuado da incidência de DIP, não apenas na população pediátrica alvo, mas também na população não imunizada com esta vacina. Em 2007, a redução do número de casos de DIP causados pelos serotipos da VPC7 foi de 94% em todos os grupos etários e de 100% nas crianças com idade inferior a 5 anos, comparativamente a valores registados entre 1998-1999. Foi também observada uma redução da incidência da DIP pelos 7 serotipos incluídos na vacina na população adulta não imunizada, sugerindo que as crianças constituem um veículo importante de transmissão desta bactéria na população em geral^{56,67-69}. Reduções acentuadas na incidência de DIP foram igualmente observadas na Europa após a introdução da VPC7, sobretudo nos países que introduziram esta vacina nos programas de imunização de rotina^{25,70-72}.

Tabela 4
Principais características das vacinas pneumocócicas autorizadas em Portugal^{52,62–64}

Data da autorização de introdução no mercado	VPP23 (Pneumo23) 9 de novembro de 1996 [†]	VPC7 (Prevenar) 2 de fevereiro de 2001 [*]	VPC10 (Synflorix) 30 de março de 2009	VPC13 (Prevenar 13) 9 de dezembro de 2009
Composição qualitativa e quantitativa (polissacáridos capsulares purificados de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por cada dose de 0,5 ml)	1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F e 33 F (25 µg/serotipo)	4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F (2 µg/serotipo, exceto 4 µg de 6 B)	1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F (1 µg/serotipo, exceto 3 µg de 4, 18 C e 19 F)	1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F e 23 F (2 µg/serotipo, exceto 4,4 µg de 6 B)
Proteína transportadora	—	CRM ₁₉₇	Proteína D, toxoide do tétano, toxoide da difteria	CRM ₁₉₇
Grupos etários	Indivíduos de alto risco a partir dos 2 anos de idade	2 meses até 5 anos de idade	6 semanas até 5 anos de idade	Desde as 6 semanas de idade (sem limite superior de idade)
Doenças preveníveis	Pneumonias e infeções pneumocócicas sistêmicas provocadas pelos serotipos vacinais	Doença (incluindo septicemia, meningite, pneumonia, bacteriemia e otite média aguda) causada pelos serotipos vacinais	Doença pneumocócica invasiva, pneumonia e a otite média aguda causada pelos serotipos vacinais	Doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada pelos serotipos vacinais, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade. Doença invasiva causada pelos serotipos vacinais em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e em idosos.

[†] Autorização revogada em 24 de janeiro de 2003.

^{*} Vacina autorizada, mas já não é comercializada em Portugal. VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente; VPC7: vacina pneumocócica conjugada 7-valente; VPC10: vacina pneumocócica conjugada 10-valente; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Em Portugal, estudos conduzidos na população pediátrica permitem traçar a evolução epidemiológica da DIP, desde a introdução da VPC7 em 2001, tendo-se observado um decréscimo da incidência de DIP em cerca de 40% nas crianças abaixo dos 2 anos de idade^{73–75}.

Em 2009, foram aprovadas pela EMA duas vacinas pneumocócicas conjugadas. A VPC10, que contém os 7 serotipos de VPC7 e os serotipos 1, 5 e 7F. A VPC13 foi aprovada para utilização em lactentes e crianças pequenas (até aos 5 anos de idade, inclusive). Esta vacina foi desenvolvida com base na VPC7, tendo sido incluídos 6 serotipos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Estima-se que os 13 serotipos incluídos na VPC13 sejam responsáveis por 73 a 100% dos casos de DIP na população pediátrica na Europa⁶⁵; em Portugal causaram cerca de 76,7% dos casos em crianças de idade inferior a 2 anos e 86,9% nas crianças entre 2-5 anos de idade, no período de 2006 a 2008⁷³.

A efetividade da VPC13 na população pediátrica foi demonstrada nos EUA, tendo sido observada entre 2004-2012 uma redução de 88% da incidência de DIP pelos serotipos vacinais 1, 3, 5, 7F e 19A⁷⁶. Esta efetividade também foi demonstrada na Europa, onde a incidência de DIP em crianças <12 meses de idade pelos 13 serotipos incluídos na VPC13 diminuiu em cerca de 75% em Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, desde a introdução desta vacina em 2010 nestes países⁷⁷. Na Noruega, a diminuição da incidência de DIP pelos serotipos vacinais em crianças <2 anos de idade atingiu 100% em 2012, comparativamente a 2010⁷⁸.

Em dezembro de 2011, a EMA aprovou a extensão da indicação da VPC13 para a prevenção da DIP por *S. pneumoniae*, em adultos com idade igual ou superior a 50 anos^{65,79}. Estima-se que na Europa os serotipos incluídos na VPC13 sejam responsáveis por 50-76% dos casos de DIP em adultos acima dos 50 anos^{79,80}. Em Portugal, estes 13 serotipos causaram 70,2% dos casos de DIP em toda a população adulta, em 2008⁵³.

Em dezembro de 2012, a indicação terapêutica da VPC13 foi estendida para o grupo etário dos 6 aos 17 anos inclusive e posteriormente para o grupo dos 18 aos 49 anos, sendo que, em Portugal, a concordância de serotipos para estas faixas etárias é de 87,9 e 68%, respetivamente^{53,64,73}.

Recentemente, um ensaio clínico para avaliar a eficácia da VPC13 (CAPiTA, Community-Acquired Pneumonia Immunization Trials

in Adults), conduzido na Holanda entre 2008-2013, envolvendo 84.496 residentes na comunidade com idade igual ou superior a 65 anos, mostrou uma redução estatisticamente significativa de 45,6% dos primeiros episódios de PAC pneumocócica e uma redução de 75,0% de primeiros episódios de DIP, pelos serotipos vacinais, em indivíduos que receberam esta vacina comparativamente ao placebo⁸¹. Os resultados deste estudo sustentaram a indicação da VPC13 para a prevenção da pneumonia pneumocócica para a população adulta (≥ 18 anos) na União Europeia.

Situação atual da vacinação pneumocócica na população adulta em Portugal

O grupo de trabalho da Comissão de Infecçologia Respiratória da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, no recente Documento de Consenso para a Prevenção das Infeções Respiratórias no Adulto, recomenda a vacinação pneumocócica em todas as pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, a vacinação dos adultos com patologias crónicas com idade igual ou superior a 50 anos e ainda a vacinação dos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, caso se enquadrem num dos grupos de risco definidos na tabela 5⁸².

São igualmente propostos neste documento esquemas de administração sequencial entre as vacinas pneumocócicas, recomendando-se nos adultos não previamente vacinados, administrar primeiro a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 pelo menos 8 semanas mais tarde⁸².

O grupo de trabalho recomenda a vacinação pneumocócica em condições específicas em indivíduos não vacinados (tabela 6).

Recentemente, a Direcção-Geral da Saúde (DGS) emitiu recomendações para a vacinação pneumocócica (VPC13 e VPP23) em adultos (≥ 18 anos de idade) com risco acrescido para DIP, no qual se incluem doentes com DM requerendo tratamento farmacológico (tabela 7)⁸³.

De entre os grupos de risco, a vacinação pneumocócica passou a ser gratuita em adultos com determinadas patologias, enunciadas na tabela 8.

Foram igualmente propostos esquemas de vacinação, de acordo com o *status* vacinal prévio destes doentes⁸³. Para adultos sem qualquer dose prévia de VPC13 ou VPP23, é recomendada uma

Tabela 5Recomendações de vacinação antipneumocócica no adulto de acordo com o risco de doença invasiva pneumocócica (adaptado de Froes e colegas⁸²)

Idade	Grupos de risco para doença invasiva pneumocócica	VPC13	VPP23	
		Vacinação	Vacinação	Revacinação (5 anos após)
≥ 18 anos	Imunocomprometidos: Imunodeficiência congénita ou adquirida Infeção VIH/SIDA Insuficiência renal crónica Síndrome nefrótica Doenças neoplásicas (ex: neoplasias hematológicas, linfomas, mieloma múltiplo) Imunossupressão iatrogénica (ex: corticoterapia sistémica de longa duração, quimioterapia e radioterapia) Transplante de órgão sólido	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Asplenia anatómica ou funcional (ex: anemia de células falciformes e outras hemoglobinopatias, asplenia congénita ou adquirida)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Fugas de líquido cefalorraquidiano Implantes cocleares	Recomendado Recomendado	Recomendado Recomendado	Recomendado Recomendado
≥ 50 anos	Comorbilidades crónicas: Doenças respiratórias crónicas (inclui asma sob corticoterapia inalada crónica) Doenças cardíacas crónicas (exclui hipertensão arterial isolada) Doenças hepáticas crónicas (ex: cirrose) Diabetes mellitus (exclui doentes controlados só com dieta)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
≥ 65 anos	Indivíduos com idade ≥ 65 anos	Recomendado	Recomendado	Não Recomendado

VPC13: vacina pneumocócicas conjugadas; VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Tabela 6Recomendações de vacinação antipneumocócica em condições específicas (adaptado de Froes et al.⁸²)

Condição	Recomendação de vacinação (indivíduos não vacinados)
Infeção VIH/SIDA	- precocemente, preferencialmente com linfócitos TCD4 ⁺ ≥ 200/mm ³ ; se TCD4 ⁺ < 200/mm ³ , vacinar sem necessidade de aguardar reconstituição imunitária e considerar revacinação após TCD4 ⁺ ≥ 200/mm ³ ;
Esplenectomia cirúrgica	- na cirurgia eletiva, pelo menos 2 semanas antes da cirurgia; - na cirurgia não-programada, vacinar 2 semanas após a cirurgia;
Doenças autoimunes	- precocemente e antes do início da terapêutica imunossupressora
Em espera para transplante de órgão sólido	- precocemente, no mínimo 2 a 4 semanas antes do transplante
Transplante de órgão sólido	- iniciar vacinação 6 meses após o transplante
Transplante de células hematopoiéticas	- iniciar vacinação 3 a 6 meses após o transplante
Doenças neoplásicas em quimioterapia e/ou radioterapia	- 10 a 14 dias antes do tratamento ou 3 meses após conclusão da quimioterapia ou radioterapia. Se a vacina for administrada no decurso da quimioterapia, ponderar revacinar 3 meses após conclusão do tratamento

dose de VPC13, seguida de uma dose de VPP23 após 6-12 meses (com um intervalo mínimo de 8 semanas). São descritos os grupos em que é recomendada a revacinação com VPP23 5 anos após a 1ª dose desta vacina. Na população adulta previamente vacinada com pelo menos uma dose de VPP23, é recomendada uma dose de VPC13 12 meses após a última dose de VPP23 e são enunciados os grupos em que se aconselha a revacinação com VPP23.

Adicionalmente, na população pediátrica, a VPC13 passou a integrar o Programa Nacional de Vacinação para crianças nascidas a partir de 1 de janeiro de 2015, sendo ainda recomendada e gratuita na idade pediátrica (< 18 anos de idade) em certas situações com risco acrescido de DIP, incluindo DM⁸⁴.

Apesar do comprovado benefício da vacinação pneumocócica e das recomendações existentes, a taxa de utilização destas vacinas na população de doentes com DM continua a ser reduzida^{85,86}. Em Portugal, apenas foram identificados 2 estudos que avaliaram

a vacinação pneumocócica na população de doentes com DM. Um estudo observacional foi conduzido numa unidade de saúde familiar na região norte e avaliou a prescrição da VPP23 aos doentes com DM seguidos nesta instituição entre 2005-2010. Do total de 114 processos analisados, somente em 6 casos (5,3%) foi encontrado registo de prescrição de vacina pneumocócica. A idade da população total analisada variou entre 32-92 anos e as prescrições da vacina abrangeram o grupo etário entre 60-79 anos de idade. O ano com maior número de prescrições foi o de 2010⁵⁴.

Um outro estudo retrospectivo avaliou a qualidade da imunização por tétano e difteria, gripe sazonal e DIP, numa população de doentes com DM seguidos nas consultas de vigilância de 2 centros de saúde no ano de 2008. A idade dos 102 indivíduos incluídos no estudo variou entre 30-99 anos de idade, não tendo sido encontrado qualquer registo de prescrição de vacina pneumocócica⁸⁷.

Tabela 7

Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta (≥ 18 anos de idade), para os quais a vacinação (VPC13 e VPP23) contra a infeção por *S. pneumoniae* é recomendada (adaptado da Norma 11/2015 da Direcção-Geral da Saúde⁸³)

Condições abrangidas em adultos imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> • Doença cardíaca crónica ○ Insuficiência cardíaca crónica ○ Doença cardíaca isquémica ○ Hipertensão arterial pulmonar ○ Cardiomiopatias • Doença hepática crónica • Insuficiência renal crónica • Doença respiratória crónica ○ Insuficiência respiratória crónica ○ Doença pulmonar obstrutiva crónica ○ Enfisema ○ Asma brônquica (sob corticoterapia sistémica ou inalada crónica) ○ Bronquiectasias ○ Doença intersticial pulmonar ○ Fibrose quística ○ Pneumoconioses ○ Doenças neuromusculares • Pré-transplantação de órgão • Dador de medula óssea (antes da doação) • Fístulas de líquido cefalorraquidiano • Implantes cocleares (candidatos e portadores) • Diabetes mellitus requerendo tratamento farmacológico
Condições abrangidas em adultos imunocomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> • Asplenia ou disfunção esplénica ○ Asplenia congénita ou adquirida ○ Doença de células falciformes ○ Outras hemoglobinopatias com disfunção esplénica • Imunodeficiência primária^a • Infeção por VIH • Recetor de transplante ○ Células precursoras hematopoiéticas ○ Órgãos sólidos • Doença neoplásica ativa ○ Leucemias ○ Linfomas ○ Mieloma múltiplo ○ Outros tumores malignos • Imunossupressão iatrogénica ○ Terapêutica com fármacos biológicos ou DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) ○ Corticoterapia sistémica ○ Quimioterapia ○ Radioterapia • Síndrome de Down • Síndrome nefrótica

^a Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual.

Tabela 8

Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta (≥ 18 anos de idade), para os quais a vacinação com VPC13 contra a infeção por *S. pneumoniae* é recomendada e gratuita (adaptado da Norma 11/2015 da Direcção-Geral da Saúde⁸³)

Condições abrangidas em adultos imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> • Fístulas de líquido cefalorraquidiano • Implantes cocleares (candidatos e portadores)
Condições abrangidas em adultos imunocomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> • Asplenia ou disfunção esplénica ○ Asplenia congénita ou adquirida ○ Doença de células falciformes • Imunodeficiência primária^a • Infeção por VIH com valores de linfócitos T CD4⁺ < 500 células/mm³ • Recetor de transplante ○ Células precursoras hematopoiéticas ○ Órgãos sólidos • Doença neoplásica ativa ○ Leucemias ○ Linfomas ○ Mieloma múltiplo • Síndrome nefrótica

^a Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual.

Conclusões

Estima-se que nas próximas décadas a prevalência de DM continue a aumentar. Constituído a DM um fator de risco importante de DIP na população adulta, esta tendência poderá também conduzir a um aumento de casos de infeção pneumocócica. Assim, a imunização pneumocócica poderá constituir-se como uma medida essencial na prevenção deste tipo de infeção na população adulta com DM.

Com base na larga e bem-sucedida experiência adquirida em mais de 100 países com a VPC7 e, mais recentemente, com a VPC13 na imunização da população pediátrica, é expectável que este benefício se estenda à população adulta, quer através da imunização direta, quer através de um efeito protetor indireto, nos países em que a cobertura vacinal na idade infantil é muito elevada. É por isso determinante o papel das sociedades médicas e autoridades de saúde, no sentido de se atingir uma maior abrangência de crianças e adultos vacinados, mediante campanhas de sensibilização, recomendações clínicas e políticas que dinamizem a imunização destas populações no nosso país.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Susana Castro Marques e Ana Maia exercem funções na Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda. Os autores declaram que a informação, opiniões e conclusões reportados neste trabalho foram expressos de forma imparcial e isenta de envolvimento.

Bibliografia

- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510-3.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41:281-8.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014 [acesso 15 Mar 2014]. Disponível em: <http://spd.pt/images/observatorio%20diabetes%202014.pdf>
- World Health Organization. Estimates of disease burden and cost-effectiveness Geneva: World Health Organization 2008 [acesso 13 Feb 2014]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2012 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2013 [acesso 4 Mar 2014]. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/3653C7E4-6035-4E42-9CBC-4ABC63062419/0/1018361.pdf>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: update 2012 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: <http://www.idf.org/sites/default/files/5E.IDFAtlas.Poster.2012.EN.pdf>
- Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S27-36.
- Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:95-108.
- Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:3-13.
- Smith SA, Poland GA, American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S111-3.

12. Akbar DH. Bacterial pneumonia: Comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol.* 2001;38:77–82.
13. Miller AC, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehtabchi S, Elamin EM. Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2012;27:25–31.
14. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonnroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: Learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:1436–44.
15. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ.* 2011;89:352–9.
16. Barros MM, Cartagena SC, Bavestrello FL. Prevention of community-acquired pneumonia in adults. *Rev Chilena Infectol.* 2005;22 Suppl 1:s67–74.
17. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341:1906–12.
18. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health.* 1999;89:1715–21.
19. Cabellos C, Verdaguier R, Olmo M, Fernandez-Sabe N, Cislal M, Ariza J, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: Experience over 30 years. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:115–9.
20. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Mirete C, Soldan B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: A prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:788–800.
21. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192:377–86.
22. Reechaipichitkul W, Tantiwong P. Clinical features of community-acquired pneumonia treated at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:355–61.
23. Sue DY. Community-acquired pneumonia in adults. *West J Med.* 1994;161:383–9.
24. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:860–8.
25. Marques S, Maia A. Doença Pneumocócica no adulto: perspectiva portuguesa no contexto global Infecção e Sepsis. 2013;2:14–21.
26. World Health Organization. Acute Respiratory Infections 2009 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/
27. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
28. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e59–67.
29. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine.* 2009;27:2394–401.
30. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: The experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:127–35.
31. World Health Organisation. Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:129–44.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Stockholm 2011.
33. Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J.* 2013;41:1141–6.
34. Froes F, Mesquita M, Diniz A, Serrado M, Nunes B. editors. Hospital admissions for Community-Acquired Pneumonia: Does the admission day matter? B61. Community Acquired Pneumonia and Healthcare-Associated Pneumonia: Epidemiology and Etiology. American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society; 2013. p. A3232-A32.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Of Pneumococcal Infections Secondary To Seasonal And 2009 H1N1 Influenza Viruses Infection Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm
36. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1102–6.
37. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaeert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1815–27.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Pneumococcal Pneumonia Among Unvaccinated Residents of a Nursing Home - New Jersey, April 2001. 2001 [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5033a3.htm>
39. Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15 Suppl 1:11–9.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010. 2011 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10-orig.pdf>
41. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012;65:17–24.
42. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2012;67:540–5.
43. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttrop N, et al. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie.* 2012;66:470–5.
44. Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reiner RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J.* 2007;30:517–24.
45. Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (B Aires).* 2003;63:9–14.
46. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: A retrospective study at a Swiss university hospital, 2003–2009. *Infection.* 2011;39:519–26.
47. Kang CI, Song JH, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2013;66:34–40.
48. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. *Am J Public Health.* 2000;90:223–9.
49. Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e3397.
50. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Garg S, Vanderkooi OG. Factors predicting mortality in invasive pneumococcal disease in adults in Alberta. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:171–9.
51. INFARMED. Pneumovax 23: Resumo das Características do Medicamento 2010.
52. INFARMED. Pneumo 23: Resumo das Características do Medicamento 2012.
53. Horacio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for Study of Streptococcal I. Serotype changes in adult invasive pneumococcal infections in Portugal did not reduce the high fraction of potentially vaccine preventable infections. *Vaccine.* 2012;30:218–24.
54. Dias A. Avaliação da prescrição da vacina pneumocócica nos doentes diabéticos vigiados na USF Aqueduto [Mestrado]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Centro Hospitalar do Porto. 2011.
55. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD000422.
56. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: New paradigms for protection. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1328–38.
57. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:373–84.
58. Department of Health. Immunisation against infectious disease. 2006. Great Britain: The Stationary Office. Third. [295–311] [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147833/Green-Book-original-2006.pdf
59. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:308–18.
60. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:213–20.
61. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infecçologia Pediátrica/Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações sobre vacinas. 2010 [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/Recomendacoes_sobre_vacinas_2010_novo.pdf
62. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report for Synflorix Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Report No.: EMA/629473/2014. United Kingdom 2014.
63. INFARMED. Prevenar: Resumo das Características do Medicamento 2012.
64. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento. 2013.
65. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento 2012.
66. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82:93–104.
67. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294:2043–51.
68. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32–41.
69. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737–46.
70. Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: Addressing methodological challenges. *Vaccine.* 2011;29:2856–64.
71. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2011;29:9127–31.

72. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:325–34.
73. Aguiar SI, Brito MJ, Goncalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine.* 2010;28:5167–73.
74. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1002–7.
75. Serrano I, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory P. Invasive *Streptococcus pneumoniae* from Portugal: Implications for vaccination and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:652–6.
76. Moore M. Update on effectiveness and impact of PCV13 use among US children. Centers for Disease Control and Prevention, 23 October 2013 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-oct13.pdf>
77. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:839–46.
78. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013;31:6232–8.
79. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report for Prevenar 13. Report No.: EMA/858655/2011. United Kingdom 2011.
80. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento. 2009.
81. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114–25.
82. Froes F, Diniz A, Robalo Cordeiro C, Serrado M, Ramalho de Almeida A. Consensus document for the prevention of respiratory infections in adults. *Rev Port Pneumol.* 2014;20:111–4.
83. Direção Geral da Saúde. Norma 011/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥ 18 anos de idade). 23 Junho 2015. Atualizada em 6 Novembro 2015.
84. Direção Geral da Saúde. Norma 012/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (< 18 anos de idade). 23 de junho 2015.
85. Giannattasio A, Squeglia V, Lo Vecchio A, Russo MT, Barbarino A, Carlomagno R, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions. *Ital J Pediatr.* 2010;36:28.
86. Aubert C, Vaudaux B, Bart PA. Immunization guidelines regarding patients with a chronic disease. *Rev Med Suisse.* 2010;6:798–803.
87. Carvalho I, Barbosa H. Avaliação da Vacinação de Diabéticos – A Garantia de Proteção dos Doentes de Risco. 14º Congresso Nacional de Medicina Familiar; Évora: Rev Port Clin Geral; 2009. 715–23.

CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA 2016

67^a REUNIÃO ANUAL DA SPEDM

28 A 30 DE JANEIRO DE 2016

Hotel Vila Galé / COIMBRA



SPEDM

SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO

www.spedm.org



CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA 2016

67ª REUNIÃO ANUAL DA SPEDM



SPEDM
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA,
DIABETES E METABOLISMO
www.spedm.org

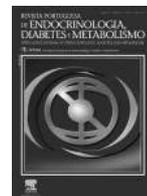


DIA 28 de JANEIRO (5ª feira)		DIA 29 de JANEIRO (6ª feira)		DIA 30 de JANEIRO (sábado)	
			ENCONTROS COM O ESPECIALISTA 1- "Hiperparatiroidismo primário" <i>Fernando Rodrigues</i> 8h30 9h15 2- "Emergências endócrinas" <i>Jorge Dores</i> 3- "Síndrome testosterona baixa – quem tratar" <i>Duarte Pignatelli</i>		ENCONTROS COM O ESPECIALISTA 4- "Deficiência de vitamina D: quem rastrear, quando e como tratar" <i>Sofia Gouveia</i> 8h30 9h15 5- "Diabetes no internamento" <i>Margarida Bastos</i> 6- "Insuficiência cortico-supra-renal-terapêutica" <i>Mafalda Marcelino</i>
9h00	ABERTURA DO SECRETARIADO	9h15 10h30	COMUNICAÇÕES ORAIS	9h15 10h30	COMUNICAÇÕES ORAIS
9h00 13h00	CURSOS PRÉ-CONGRESSO 1- ECOGRAFIA E CITOLOGIA DA TIRÓIDE 2- NUTRIÇÃO CLÍNICA 3- PÉ DIABÉTICO 4- INSULINOTERAPIA INTENSIVA E FUNCIONAL Patrocínio Sanofi	10h30 11h00	CAFÉ	10h30 11h00	CAFÉ
		11h00 11h45	CONFERÊNCIA "Novas tecnologias no tratamento da diabetes: Presente e futuro" Patrocínio Roche Diagnósticos	11h00 12h00	JOINT MEETING SPEDM/SEEN "Disruptores endócrinos na patologia humana"
		11h45 13h15	SESSÃO CLÍNICA Nº 1 "Controvérsias na terapêutica injectável na diabetes tipo 2" Patrocínio Sanofi	12h00 13h30	SESSÃO CLÍNICA Nº 3 "Optimização e individualização terapêutica na diabetes mellitus tipo 2" Patrocínio Merck, Sharp & Dohme
13h00 14h00	ALMOÇO	13h15 14h45	ALMOÇO DE TRABALHO COM APRESENTAÇÃO DE POSTERS	13h30 15h00	ALMOÇO DE TRABALHO COM APRESENTAÇÃO DE POSTERS
14h00 15h30	COMUNICAÇÕES ORAIS	14h45 15h30	CONFERÊNCIA - SPEDM/ESE "Polycystic ovary syndrome" <i>Bulent Yildiz</i>	15h00 15h45	CONFERÊNCIA "O ano em tiróide" <i>Valeriano Leite</i>
15h30 16h00	CAFÉ	15h30 16h15	CONFERÊNCIA "O ano em hipófise" <i>Leonor Gomes</i>	15h45 16h30	CONFERÊNCIA "Pitfalls in thyroid function tests" <i>Robin Peeters</i>
16h00 16h30	FÓRUM DO INTERNO	16h15 16h45	CAFÉ	16h30 17h00	CAFÉ
16h30 17h00	FÓRUM DO JOVEM ESPECIALISTA EM ENDOCRINOLOGIA	16h45 18h15	SESSÃO CLÍNICA Nº 2 "Diabetes não é só glicémia" Patrocínio AstraZeneca	17h00 18h30	SESSÃO CLÍNICA Nº 4 "Inovação na terapêutica da diabetes mellitus tipo 2" Patrocínio Janssen
17h00 18h00	APRESENTAÇÃO BOLSEIROS SPEDM	18h15 19h15	ASSEMBLEIA GERAL DA SPEDM		
18h00 19h00	ASSEMBLEIA DO COLÉGIO DA OM				
19h00 19h30	SESSÃO DE ABERTURA			20h00	TRANSFER PARA JANTAR
20h30	JANTAR DE BOAS-VINDAS	20h30	JANTAR Apoio AstraZeneca	20h30	JANTAR DO CONGRESSO ENTREGA DE PRÉMIOS Apoio Janssen



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Congresso Português de Endocrinologia 2016/67^a Reunião Anual da SPEDM

Coimbra, 28 a 30 de Janeiro de 2016

COMUNICAÇÕES ORAIS

TIRÓIDE

CO01. OSTEOPONTIN EXPRESSION IS CORRELATED WITH DIFFERENTIATION AND GOOD PROGNOSIS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA

L. Bueno Ferreira^{1,2,3}, C. Eloy², A. Pestana², J. Lyra², M. Moura⁴, H. Prazeres^{1,2,5}, C. Tavares^{1,2,3}, M. Sobrinho-Simões^{1,2,3,6}, E. Gimba^{7,8}, P. Soares^{1,2,3}

¹Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ²Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (Ipatimup)–Cancer Biology, Porto. ³Medical Faculty, University of Porto. ⁴Unidade de Investigação em Patobiologia Molecular (UIPM), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa. ⁵Molecular Pathology Service, Portuguese Institute of Oncology of Coimbra FG, EPE, Coimbra. ⁶Department of Pathology, Hospital de S. João, Porto. ⁷Research Coordination, National Institute of Cancer, Rio de Janeiro. ⁸Natural Sciences Department, Health and Humanities Institute, Fluminense Federal University, Rio das Ostras, Rio de Janeiro.

Introduction: Osteopontin (OPN) is a matricellular phosphoglycoprotein highly expressed in cancer cells, which is able to modulate tumorigenesis and metastasis in several malignancies, including follicular cell-derived thyroid cancers. However, its role in C-cell derived thyroid tumours remains to be established. This study aims to analyze OPN expression in medullary thyroid carcinomas (MTC) and identify putative correlations to clinicopathological features.

Methods: Osteopontin expression was analyzed in a series of 116 MTC samples by immunohistochemistry using anti-total OPN antibody, and by quantitative PCR of 3 OPN splicing isoforms (OPNa, b and c) using isoform-specific oligonucleotides in 6 cases from which fresh frozen tissue was available. Statistical tests were used to evaluate the relationship of OPN expression and the clinicopathological and molecular characteristics of patients and tumours.

Results: Immunostaining data showed that total OPN (tOPN) was expressed in 91 of 116 (78.4%) of MTC cases. We also observed high OPN expression in C-cell hyperplasia as well as in C-cells scattered in the thyroid parenchyma adjacent to the tumours. OPNa isoform was expressed at significantly higher levels in tumours rather than in non-tumour samples. OPNb and OPNc presented similar levels of expression in all samples. OPN expression was significantly associated with smaller tumour size, PTEN nuclear expression and wild type RAS status, and suggestively associated with non-invasive tumours.

Conclusions: The expression of OPN in normal C-cells and C-cell hyperplasia suggests that OPN is a differentiation marker of C-cells, rather than a marker of biological aggressiveness in this setting. At variance with other cancers, OPN expression is associated with good prognostic features in MTC.

CO02. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIROIDEIA NUM SERVIÇO DE MEDICINA

C. Faria¹, I. Goulart², C. Vaz Carneiro³, J. Braz Nogueira², M. Cristino³

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Medicina 1, Sector B; ³Serviço de Patologia Clínica, CHLN-HSM.

Introdução: A função tiroideia é frequentemente requisitada aos doentes internados. Sabe-se que as alterações da função tiroideia durante o internamento podem ser consequência da doença aguda, sendo, na maioria das vezes, transitórias. A requisição por rotina da função tiroideia a doentes internados não é recomendada.

Objectivo: Avaliar os pedidos de função tiroideia (FT) em doentes internados num Serviço de Medicina e a atitude adoptada face aos resultados obtidos.

Métodos: Estudo retrospectivo, unicêntrico, não randomizado, incluindo doentes internados num Serviço de Medicina do HSM, sujeitos a avaliação laboratorial da função tiroideia, no período compreendido entre 1 de Outubro de 2014 e 31 de Dezembro de 2014. Os resultados da função tiroideia foram obtidos através do programa Clinidata XXI com posterior consulta dos processos clínicos dos doentes a quem esta avaliação foi pedida.

Resultados: No período em análise foram internados 221 doentes. A FT foi pedida a 159 destes (72%). A maioria dos doentes era do sexo feminino (60%), idade média de 71, 15 anos. A pneumonia bacteriana foi o motivo de internamento mais frequente. 16% dos doentes tinham antecedentes pessoais de doença tiroideia, 24% estavam medicados com drogas que interferem com a FT e apenas 23% apresentavam sinais e sintomas de disfunção tiroideia. A combinação de análises mais frequentemente pedida foi TSH e FT4 (71,5%). Verificou-se alteração de pelo um dos parâmetros da FT em 27,5% dos casos. Contudo, apenas 12 doentes (7,8%) tinham verdadeira disfunção tiroideia, 7 doentes com hipotireoidismo primário, 4 com hipertireoidismo primário e 1 com hipotireoidismo secundário. 23 doentes foram medicados com levotiroxina ou antitiroideus durante o internamento, sendo que apenas em 8 casos esta medicação foi introduzida pela 1ª vez. 8 doentes (5%) tiveram alta referenciados a Consulta de Endocrinologia, 5 destes já eram previamente seguidos.

Conclusão: Apesar de tal não ser recomendado, a função tiroideia parece continuar a ser pedida “por rotina” aos doentes internados,

sendo pouco significativa a percentagem de doentes com disfunção tiroideia.

CO03. SÍNDROME DE RESISTÊNCIA ÀS HORMONAS TIROIDEIAS - 3 CASOS CLÍNICOS

R. Espírito Santo^{1,2}, P. Marques¹, R. Domingues³, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central. ³Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular, Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: A resistência às hormonas tiroideias (RHT) é uma síndrome rara, associada, em cerca de 85% dos casos, a mutações do gene *THRβ* que codifica o recetor beta das hormonas tiroideias. A doença caracteriza-se pela reduzida ação intracelular das hormonas tiroideias a nível periférico e central (hipotálamo-hipofisário), com apresentação clínica variável. Bioquimicamente, coexistem valores elevados de FT3 e FT4 com TSH não frenada. Apresentam-se 3 casos.

Discussão: A RHT é uma condição rara clinicamente heterogénea, com reduzida correlação genótipo-fenótipo. Um sinal comum é o bócio difuso ou nodular. Laboratorialmente, caracteriza-se por valores de TSH inapropriadamente altos para os valores de FT3 e FT4. Quer o bócio quer o excesso de hormonas tiroideias são mecanismos adaptativos. A taquicardia, quando presente (caso 1), explica-se pela dominância relativa do recetor alfa sobre o beta, a nível cardíaco. O principal diagnóstico diferencial a considerar é o tireotrofinoma. A cirurgia à tiroide ou prescrição de inibidores da síntese das hormonas tiroideias não têm indicação.

CO04. AVALIAÇÃO (OU NÃO) DA FUNÇÃO TIROIDEIA EM DOENTES COM HEPATITE C TRATADOS COM INTERFERON ALFA E RIBAVIRINA

M.M. Costa^{1,2,3}, S. Belo^{1,2,3}, J.L. Castedo^{1,2}, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: Estudos sugerem que doentes sob terapêutica com IFN alfa e ribavirina (RBV) apresentam risco acrescido de desenvolver alterações da função tiroideia (FT), que varia entre 4-18%, estando recomendada a vigilância trimestral da FT.

Objectivo: Avaliar a prevalência e características de disfunção tiroideia em doentes sob IFN/RBV.

Métodos: Estudo retrospectivo realizado em doentes com hepatite C crónica sob terapêutica com IFN/RBV entre janeiro 2009-2014. Foram excluídos doentes a efetuar terapêutica por outra doença concomitante, doentes com doença tiroideia prévia, com registos clínicos incompletos ou nos quais a FT não foi avaliada corretamente.

Resultados: De 565 doentes, foram excluídos 183 por doença tiroideia prévia, perda de seguimento ou por co-infecção com HIV. Dos restantes 382 doentes, 64 foram excluídos por nunca terem doseado a FT, 41 por não terem FT prévia ao tratamento, 137 por não terem avaliação da FT após início do tratamento e 27 por registos clínicos incompletos. 57 doentes eram seguidos na consulta de Gastroenterologia e os restantes em Infeciologia. 28 doentes eram do sexo feminino com idade média 45,9 (9,7) anos. O tratamento com IFN/RBV teve uma média de duração de 33,9 (16,6) semanas. Apenas 27 doentes dosearam os anticorpos anti-tiroideus (AAT), com positividade em 4. A FT foi doseada 1,74 (0,96) vezes após o início da terapêutica. Em 50 doentes o primeiro doseamento ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento e em 42 após 6 meses. 7/113 (6,2%) doentes apresentaram alterações da FT, em média aos 15 meses sob terapêutica: tireoidite destrutiva com hipotireoidismo (n = 1), hipertireoidismo subclínico (n = 2), doença de Graves (n = 1), hipotireoidismo (n = 3, dos quais 2 subclínico). Destes 7 doentes, 4 tinham doseamento prévio dos AAT, positivos em 3. 4 doentes necessitaram de tratamento direcionado: 2 com levotiroxina com suspensão posterior, 1 iodo radioativo e 1 com metibazol.

Conclusão: A prevalência de disfunção tiroideia no nosso centro foi semelhante à descrita previamente na literatura, contudo, a avaliação da função tiroideia não foi realizada conforme as recomendações na maioria dos doentes.

CO05. O RASTREIO DA DISFUNÇÃO TIROIDEIA E OS VALORES DE TSH ESPECÍFICOS DO TRIMESTRE ESTARÃO A SER VALORIZADOS NA GRAVIDEZ?

P. Tavares, G. Rocha, A. Sousa, S. Monteiro, A. Távora, M.J. Oliveira

Serviço de Endocrinologia; Serviço de Ginecologia/Obstetrícia, CHVNG/E.

Introdução: Existe uma controvérsia entre as comunidades científicas em relação ao rastreio da disfunção tiroideia (DT) na gravidez. Alguns membros da sociedade americana de Endocrinologia defendem o rastreio universal em todas as grávidas enquanto outros apenas nas de risco elevado. A sociedade americana de tiroide propôs

Tabela Comunicação CO03

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Idade (anos)	28.	60	13
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino
Ano do diagnóstico	2001	2003	2013
Motivo consulta	Asténia, taquicardia, alteração da função tiroideia	Bócio, alteração função da tiroideia	Bócio, défice de atenção, alteração da função tiroideia
Estudo laboratorial			
TSH [0,5-4,7 µUI/mL]	2,04	2,31	1,93
FT4 [0,80 - 2,2 ng/dl]	2,8	2,14	2,83
FT3 [2,8-5,3 pg/ml]	8,8	6,3	6,8
Ecografia tiroideia	Tiróide discretamente aumentada; formações nodulares < 16 mm.	Nódulo LD 1,8 x 0,9 cm; nódulo LE 1,1 cm	Tiróide ligeiramente aumentada, heterogénea
CAAF	Bócio colóide	Bócio colóide	-
RM/TC sela turca	Normal	Normal	Normal
Estudo genético (gene <i>THRβ</i>)	p.Arg338Trp (c.1012C > T) exão 9	p.Arg429Gln (c.1286G > A) exão 10	p.Pro453Thr (c.1357C > A) exão 10
Terapêutica	Bisoprolol 5 mg	-	-

valores de referência para a TSH de acordo com o trimestre: primeiro 0,1-2,5 mIU/L; segundo 0,2-3,0 mIU/L; terceiro 0,3-3,0 mIU/L.

Objectivo: Estimar a frequência do rastreio da DT na gravidez; prevalência do hipotiroidismo usando os valores de referência de TSH para o trimestre; proporção de DT permanente após o parto.

Métodos: Estudo retrospectivo com 2.106 mulheres com primeira consulta de Obstetrícia em 2013. A TSH foi determinada em 472 grávidas (22,4%).

Resultados: 33 mulheres já tinham antecedentes de patologia tiroideia e destas 28 eram medicadas previamente com levotiroxina. O hipotiroidismo foi diagnosticado de novo em 122 grávidas usando os valores de referência da TSH para o trimestre; utilizando o intervalo de referência da população em geral (0,27-4,2 mIU/L) seriam diagnosticados 39 hipotiroidismos. Foram referenciadas à consulta de Endocrinologia 73 doentes, destas 60 fizeram levotiroxina durante a gravidez e 31 ficaram medicadas após o parto. Foi diagnosticada DT persistente de novo em 13 doentes. A percentagem de grávidas com hipotiroidismo enviada à Endocrinologia é maior quando o diagnóstico é feito de acordo com os valores normais para a população em geral (32,8% vs 66,7%). O doseamento dos anticorpos anti-TPO foi feito em 35 doentes sendo que em 9 foram positivos.

Conclusão: O rastreio da disfunção tiroideia no nosso hospital é baixo. Grávidas com hipotiroidismo segundo os valores normais para a população em geral são mais referenciadas para a Endocrinologia. A reavaliação da função tiroideia no pós-parto é crucial para a distinção entre formas persistentes e transitórias de hipotiroidismo.

CO06. DIFERENÇAS CLÍNICAS, IMAGIOLÓGICAS E CITOLÓGICAS ENTRE NÓDULOS TIROIDEUS PALPÁVEIS E NÃO-PALPÁVEIS

J. Nunes e Silva, S. Paiva, C. Ribeiro, M. Melo, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, D. Martins, D. Oliveira, A. Lage, M. Ventura, L. Gomes, M. Bastos, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas. Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Introdução: Segundo as orientações da American Thyroid Association, não está recomendado a realização de ecografia tiroideia de rotina para diagnóstico de nódulos tiroideus, excepto se os nódulos forem palpáveis ou se houver factores de risco. A prevalência de nódulos palpáveis varia entre 3-7% e a de nódulos diagnosticados por ecografia entre 20-76%.

Objectivo: Avaliação das diferenças ecográficas e citológicas entre nódulos tiroideus palpáveis e não-palpáveis.

Métodos: Avaliação clínica, imagiológica e citológica de nódulos referenciados para realização de citologia aspirativa de agulha fina (CAAF) no Serviço de Endocrinologia do CHUC. A avaliação clínica foi realizada sempre pelo mesmo médico, sem acesso a informação clínica ou ecográfica prévia, caracterizando se havia nódulos palpáveis e onde se localizavam, sendo realizada de seguida ecografia e CAAF se indicação.

Resultados: Foram analisados 186 nódulos de 139 doentes (85,6% feminino) com idade média de 57,3 ± 14,8 cm. 80 nódulos eram palpáveis (43%). 19 doentes (19 nódulos) não realizaram citologia por não terem critérios. Os nódulos palpáveis comparativamente aos não palpáveis eram maiores (23,36 ± 8,21 cm vs 16,94 ± 7,46 cm; p = 0,032) e localizavam-se mais superiormente (p = 0,03). Não havia diferença estatisticamente significativa entre idade, género, localização segundo eixo antero-posterior e características ecográficas do nódulo. Da avaliação citológica desta série obtivemos 6,5% de não diagnóstico (11/167), 81,4% benigno, 8,9% FLUS, 0% tumor folicular, 2,4% (4/167) suspeito de malignidade e 0,6% (1/167) maligno, não obtendo diferença estatística comparando nódulos palpáveis com nódulos não palpáveis. No entanto, o resultado maligno e 3 dos 4

resultados suspeito de malignidade pertenciam a nódulos palpáveis. 9 casos de não diagnóstico pertenciam a nódulos não palpáveis.

Conclusão: Os nódulos palpáveis foram apenas 43% dos nódulos observados ecograficamente, eram maiores e localizavam-se mais superiormente. Apesar de não haver diferença estatística significativa, houve mais casos de malignidade em nódulos palpáveis o que indica a importância da avaliação clínica. No entanto, a avaliação de nódulos palpáveis e não palpáveis deve ser semelhante.

CO07. HIPERTIROIDISMO E CANCRO DA TIROIDE

A.L. Domingues¹, E. Rodrigues^{1,2,4}, A. Saavedra^{1,2,4}, L. Matos Lima³, D. Carvalho^{1,2,4}

¹Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar S. João. ⁴Instituto de Investigação e Inovação da Saúde da Universidade do Porto.

Introdução: A associação entre hipertiroidismo e cancro da tiroide (CT) é controversa, com prevalências na literatura entre 1,6 e 32,8%. O objectivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de CT em doentes com hipertiroidismo e procurar estabelecer diferenças entre os tumores encontrados de acordo com a sua etiologia.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos e anatómo-patológicos dos doentes com idade superior a 18 anos, submetidos a cirurgia tiroideia com diagnóstico de hipertiroidismo, entre 2005 e 2015 no Centro Hospitalar S. João. Análise estatística efectuada com o SPSS 22.0 para Windows.

Resultados: Neste período foram submetidos a cirurgia 413 doentes (347 mulheres, 66 homens) com diagnóstico de hipertiroidismo: 108 (26,2%) com doença de Graves (DG), 263 (63,7%) com BMN tóxico (BMNT), 42 (10,2%) com Nódulo tóxico (NT). Não houve diferenças significativas entre os três grupos relativamente à distribuição por sexos. A idade média na DG foi significativamente menor que nos BMNT (43,9 ± 13,2 vs 58 ± 13,9 anos) e que nos NT (43,9 ± 13,2 vs 50,5 ± 16,2 anos). A histologia revelou CT em 89 doentes (21,5%) com dimensão média de 0,86 cm (0,1-6,5 cm). Verificou-se maior frequência de tireoidectomia total na DG (97,2%) e no BMNT (94,7%) comparativamente ao NT (21,4%). A prevalência de CT foi maior no BMNT (25,1%), seguido da DG (16,7%) e NT (11,9%). O tipo mais frequentemente encontrado foi o carcinoma papilar: 16/18 (88,9%) na DG, 60/66 (90,9%) no BMNT e 4/5 (80%) no NT. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de tireoidite, extensão extratiroideia, invasão linfovascular e metastização ganglionar entre os três grupos.

Conclusão: Na nossa série encontramos uma prevalência elevada de CT (21,5%) em doentes com hipertiroidismo, superior ao encontrado na maioria das séries e com maior frequência no BMNT.

CO08. DOENÇA DE GRAVES – FACTORES DE PROGNÓSTICO AO FIM DE 2 ANOS

A. Amado, M.T. Pereira, S. Garrido, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O curso da doença de Graves parece ser influenciado por factores como idade, tabagismo, sexo, volume tiroideu, gravidade do hipertiroidismo, oftalmopatia e valores de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAB), mas nenhum parece ter valor consistentemente significativo. O objectivo deste trabalho foi avaliar os factores que poderão influenciar o prognóstico da doença ao fim de dois anos de diagnóstico.

Métodos: Foram seleccionados doentes com doença de Graves seguidos na Consulta Externa de Endocrinologia do Centro Hospi-

talar do Porto. O diagnóstico de doença de Graves foi definido a partir da presença de hipertireoidismo e TRAB positivos ou cintigrafia compatível com o diagnóstico. Foram registados dados demográficos, valores de TRAB e anticorpos anti-tiroideus e volume tiroideu na altura do diagnóstico e o estado de doença ao fim de 2 anos.

Resultados: Foram incluídos 120 doentes, 50,8% em tratamento médico, 27,5% em remissão, 10% submetidos a tiroidectomia total e 11,7% tratados com iodo radioactivo. Verificou-se que entre estes grupos havia uma diferença significativa nos valores de TRAB e na idade ($7,46 \pm 9,52$ vs $2,38 \pm 1,50$ vs $59,73 \pm 96,66$ vs $8,02 \pm 9,59$ U/L; $p < 0,001$ e $44,34 \pm 13,35$ vs $51,76 \pm 12,11$ vs $42,25 \pm 11,49$ vs $48,07 \pm 14,80$ anos; $p = 0,041$ respetivamente). Considerando apenas os doentes ainda não submetidos a tratamento definitivo, havia diferenças significativas entre o grupo ainda em tratamento e o grupo em remissão no que respeita a: TRAB ($7,46 \pm 9,52$ vs $2,38 \pm 1,50$ U/L; $p = 0,001$); anticorpos anti-tireoglobulina (765 ± 1920 vs 153 ± 225 UI/mL; $p = 0,021$); anticorpos anti-peroxidase (725 ± 1468 vs 312 ± 500 UI/mL; $p = 0,036$) e na idade ($44,34 \pm 13,35$ vs $51,76 \pm 12,11$ anos; $p = 0,009$). Não foram encontradas diferenças entre os doentes submetidos a tratamento definitivo e os que não tinham sido submetidos.

Conclusão: Quando avaliados decorridos 2 anos do diagnóstico, os doentes de Graves mais novos com TRAB e anticorpos anti-tiroideus mais elevados têm pior prognóstico.

CO09. THYROGLOBULIN – AN OLD UNEXPENSIVE AND NEGLECTED PARAMETER OF THYROID DISEASE

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Thyroglobulin is a dimeric protein that serves both as template for the synthesis of thyroid hormones and as a storage form of those hormones. Thyroglobulin is increased whenever follicular cell function is increased or there is thyroid destruction. Thyroglobulin is a potent immune stimulus, related to its iodide content.

Methods: We began a systematic evaluation of thyroglobulin measurement clinical utility, by measuring it in consecutive patients referred to the Endocrine Out Patient Department because of thyroid pathology. Data was entered in a specific database THYROID2015, SAV that also includes diagnosis and indexes of thyroid function. Statistical analysis used the SPSS program.

Results: We report results regarding 575 thyroglobulin measurements. Thyroglobulin values [< 55 n/mL] at first (FA) and last (LA) appointment were: 1) FA – 220 ± 944 ng/mL [1-12,000]; 2) LA – 77 ± 350 ng/mL [1-3,935]. Thyroglobulin values were not normally distributed (KS $z = 6.996$ and 6.917 , $p < 0.001$). At the FA there were 41% HIGH VALUES while at the LA there were 21% high values. Thyroglobulin antibodies were positive (> 15 U/L) in 43% (FA) and 39% (LA) of the patients. Considering the FA, thyroglobulin levels were significantly different across diagnostic categories: 1) Simple nodular goiter – 124 ± 305 ; 2) Hashimoto's thyroiditis – 156 ± 147 ; 3) Graves's disease – 352 ± 631 ; 4) Neoplasia – $1,449 \pm 3,714$. Thyroglobulin values were not different between genders and were not related to age or to thyroid function indexes.

Conclusion: 1) serum thyroglobulin levels are generally increased in patients with thyroid disease; 2) there is a clear bimodality of thyroglobulin levels in every diagnostic group; 3) values in Graves's disease are much higher than those found in toxic nodular goiter; 4) the highest values are distinctly found in patients with thyroid neoplasia and this suggests that thyroglobulin may be a useful marker of thyroid neoplasia, despite low sensitivity and specificity.

CO28. CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE EM DOENTES SUBMETIDOS A HEMITIROIDECTOMIA

R. Espírito Santo^{1,2}, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: O doseamento de calcitonina (CT) sérica não é uma rotina pré-operatória nos doentes com "nódulo tiroideu" e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) tem uma sensibilidade baixa para o diagnóstico de carcinoma medular da tiroide (CMT). O diagnóstico é, por isso, muitas vezes histológico colocando-se a questão da necessidade de completar a cirurgia nos doentes sujeitos a tiroidectomia parcial.

Métodos: Revisão de 4 casos cujo diagnóstico de CMT foi feito na sequência de hemitiroidectomia.

Resultados: Em nenhum caso houve doseamento pré-operatório de CT. Três doentes tinham CAAF (caso 2 - suspeito de malignidade; caso 3 - tumor folicular; caso 4 - negativa). No caso 1 o diagnóstico histológico de CMT (variante papilar) só foi feito alguns anos após a cirurgia (revisão de lâminas). A CT basal, pós diagnóstico de CMT, foi indoseável em todos os casos; as doentes 2 e 3 foram submetidas a estimulação com pentagastrina (PG) sendo o teste negativo. Tanto a ecografia pós operatória como o rastreio genético de mutações germinais no gene *RET* foram negativos em todos os casos. Com uma mediana de follow-up de 13,5 anos, todas as doentes estão em remissão clínica e laboratorial.

Caso	Sexo	Idade ao diagnóstico	pT	Follow-up (anos)
1	F	41	TX	32
2	F	28	T2	16
3	F	35	T2	11
4	F	53	T1a	3

Conclusão: Como os casos apresentados ilustram, é aceitável e seguro não completar a tiroidectomia e manter os doentes em vigiância desde que se cumpram as seguintes condições: 1) inexistência de hiperplasia de células "C" 2) calcitonina pós operatória basal (e pós PG quando possível) normal 3) inexistência ecográfica de nódulos na tiroide restante e/ou adenopatias 4) rastreio de mutações germinais no *RET* negativo.

CO29. CARCINOMA DA TIROIDE DE CÉLULAS DE HÜRTHLE: ANGIOINVASÃO E TAMANHO DO TUMOR ASSOCIADOS A PIOR EVOLUÇÃO CLÍNICA

J. Simões-Pereira, D. Macedo, M. Silva-Vieira, M.J. Bugalho

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: Doentes com carcinoma de células de Hürthle (CCH) têm um prognóstico mais desfavorável comparativamente com o observado em doentes com outros carcinomas diferenciados. O pior prognóstico parece associar-se a menor avidade para 131I, no entanto, existem poucos estudos que confirmem este facto.

Objectivo: Comparar os doentes com e sem doença clínica (DC), analisar a resposta ao 131I no grupo com DC e avaliar os fatores demográficos e histológicos com influência no prognóstico dos CCH.

Métodos: Análise retrospectiva dos casos seguidos no nosso centro, entre 2000-2014, com diagnóstico de CCH. Definiu-se como DC a presença de pelo menos um dos critérios: doença locorregional, metastização à distância ou falecimento por CCH. Análise estatística realizada com SPSSv21; considerou-se, na regressão logística, como

variável dependente, a DC, e as características histológicas/demográficas como variáveis independentes.

Resultados: Foram identificados 110 doentes com follow-up mediano de 4 anos. Dos doentes com DC, 63% foram submetidos a 1 ou mais terapêuticas com 131I adicionalmente à ablativa. Destes, 88% apresentaram cintigrafia corporal pós-terapêutica (CGC-PT) negativa, apesar da evidência de doença locorregional/distante noutros exames imagiológicos. Na análise multivariada da regressão logística, apenas a angioinvasão ($p = 0,011$) e o tamanho tumoral ($p = 0,017$) tiveram impacto na evolução clínica.

Características	Com DC (n = 27)	Sem DC (n = 83)	Valor-p
Idade ao diagnóstico (anos)	62 ± 14	56 ± 14	$p = 0,02$
Sexo feminino	67%	88%	$p = 0,011$
Invasão extensa da cápsula	56%	23%	$p = 0,001$
Angioinvasão	93%	60%	$p = 0,002$
Extensão extratiroideia	37%	2%	$p < 0,001$
Tamanho tumoral	54 mm ± 30	39 mm ± 18	$p = 0,002$
> 1 tratamento com 131I	63%	5%	$p < 0,001$

Conclusão: O tamanho do tumor e a angioinvasão associam-se a pior prognóstico nos doentes com CCH. A dissociação entre CGC-PT e os exames convencionais de imagem na maioria dos doentes com DC favorece a hipótese destes tumores apresentarem baixa avidade para o iodo, facto que poderá ter impacto no seu prognóstico.

CO30. TIROGLOBULINA ULTRASSENSÍVEL NO SEGUIMENTO DE CARCINOMAS DIFERENCIADOS DA TIROIDE DE BAIXO RISCO NÃO SUBMETIDOS A TRATAMENTO ABLATIVO COM 131I

R. Fonseca¹, F. Rodrigues², T. Martins², R. Martins², J. Santos², J. Couto², N. Cunha², F. Valido²

¹Hospital Egas Moniz, CHLO. ²Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil.

Introdução: A tiroglobulina ultrasensível ou de 2ª geração (usTg) apresenta uma melhor sensibilidade funcional (0,1 ng/mL vs 1 ng/mL), estando no entanto pouco estudada em doentes com carcinomas diferenciados da tiroide (CDT) não submetidos a terapêutica ablativa com Iodo 131. O objectivo do estudo foi comparar o valor de tiroglobulina, doseado pelo método convencional vs ultrasensível, nesse subgrupo de doentes.

Métodos: Estudo retrospectivo observacional de doentes com CDT com diâmetro ≤ 2 cm, intratiroideus, sem metástases detectáveis histológica ou clinicamente - T1N0M0, operados entre 2001 e 2013, não submetidos a terapêutica ablativa. Avaliado o último valor de Tg, determinado por método convencional e ultrasensível na mesma amostra. Para cada doseamento foi considerado o valor de TSH e de anticorpos antitiroglobulina (excluídos aqueles doseáveis). Foram usados métodos de estatística descritiva, Teste-t de Student em variáveis contínuas e o qui-quadrado em variáveis categoriais.

Resultados: Após um seguimento médio de 5,6 anos, obtivemos um total de 240 doseamentos de usTg, dos quais 55,8% foram inferiores a 0,1 ng/mL. Usando o método convencional, um total de 68,8% dos doseamentos foram indetectáveis ($< 0,2$ ng/mL). O valor de Tg, independentemente do método utilizado, correlacionou-se significativamente com o valor de TSH ($p < 0,001$). A distribuição do valor médio de Tg por categoria de TSH ($\leq 0,1$; 0,1-0,4; 0,4-2; 2-4; > 4) foi idêntica nos dois métodos de determinação. 20,6% dos valores indetectáveis pelo método convencional foram superiores ao limite de sensibilidade do método de 2ª geração, no entanto todos inferiores ou iguais a 0,5 ng/mL.

Conclusão: A Tg é indetectável na maioria dos doentes de baixo risco após tiroidectomia não submetidos a tratamento ablativo com Iodo 131, sendo essa percentagem inferior quando utilizado um mé-

todo ultrasensível (55,8% vs 68,8%). Estes dados indicam que a usTg pode ser utilizada no seguimento destes doentes sendo fundamental a evolução do valor de Tg ao longo do tempo.

CO31. MTOR PATHWAY ACTIVATION IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA

C. Tavares^{2,3,4}, M. Coelho^{2,3,5}, M. Melo^{2,3,6}, A. Rocha^{2,3,4}, A. Pestana^{2,3}, R. Batista^{2,3}, C. Salgado^{2,3}, C. Eloy^{2,3}, L. Ferreira^{2,3,4}, M. Sobrinho-Simões^{1,2,3,4}, P. Soares^{1,2,3,4}

¹Department of Pathology and Oncology, Medical Faculty of the University of Porto. ²Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto. ³Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (IPATIMUP). ⁴Medical Faculty of the University of Porto. ⁵Institute of Biomedical Sciences of Abel Salazar (ICBAS). ⁶Departement of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University and Hospital Center of Coimbra.

The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling cascade is a key regulatory pathway controlling initiation of messenger RNA in mammalian cells. The activation of pmTOR can give rise to the formation of two distinct complexes with different functions, mTORC1 and mTORC2. Although dysregulation of mTOR signaling has been reported earlier in cancer little is known concerning mTOR pathway in papillary thyroid carcinoma (PTC)1. Even though some studies have demonstrated the activation of the pathway, the presence of both mTOR (C1 and C2) complexes in PTC and overactivation of the pathway in those with more aggressive histology, the relationship with clinicopathological and molecular features as well as prognostic factors remain unknown. In order to investigate such matters, we evaluated pmTOR and pS6 (one of the downstream effectors of the mTORC1 complex) expression in a series of 180 PTCs by immunohistochemistry. pmTOR expression was predominantly associated with more aggressive clinicopathological features being significantly higher expressed in tumors with absence of capsule, distant metastases and with persistence of disease. pS6 is predominantly associated with less aggressive behavior, being significantly higher expressed in PTCs with capsule, without extra thyroid extension, absence of lymphocytic infiltration, well defined tumor margins and wild type BRAF status. Contrarily to previous descriptions4, we verified a lack of correlation between the expression of pmTOR and pS6. In conclusion, pmTOR seems to be a robust marker of aggressive behavior, distant metastases and persistence of disease, while pS6 is more expressed in less aggressive PTCs; pmTOR and pS6 expression appear to be independent from each other. These results lead us to hypothesize that pmTOR activation is leading mainly to mTORC2 complex formation and activation, but further studies are needed to confirm this hypothesis.

CO32. TAXA DE MALIGNIDADE DA LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO DA TIROIDEIA: RELAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS E CITOLÓGICAS

A. Palha¹, L. Cortez¹, A. Figueiredo², J. Fialho³, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital Curry Cabral. ³Centro de Estudos em Educação, Tecnologias e Saúde, Instituto Politécnico Viseu, Instituto de Engenharia de Sistemas e Computadores de Coimbra.

Introdução: Na classificação de Bethesda, o diagnóstico citológico de lesão folicular de significado indeterminado (LFSI), configura uma dificuldade na decisão terapêutica. Estudos de follow-up e prognóstico são ainda limitados, tornando difícil a abordagem ideal

para cada doente: repetição punção biópsia aspirativa (PBA) versus cirurgia.

Objectivo: Avaliar a taxa de malignidade das LFSI e correlacioná-la com as características ecográficas e citológicas.

Métodos: Estudo retrospectivo 115 casos de LFSI seguidos de Janeiro 2012-Outubro 2015. Foram incluídos doentes submetidos a cirurgia ou segunda PBA após diagnóstico inicial LFSI e avaliadas as características ecográficas e citológicas para cada grupo. Taxa de malignidade foi calculada com base no resultado anatomopatológico.

Resultados: Dos 115 doentes com LFSI (96 mulheres), a primeira opção foi cirurgia em 59 e repetição PBA em 56. Destes últimos, foram reclassificados: 55% benignos, 14% LFSI, 23% não diagnósticos, 4% tumor folicular, 2% suspeitos de malignidade e 2% maligno. Nove doentes que não apresentaram diagnóstico benigno foram operados. No total dos operados (n = 68), 30,8% tiveram diagnóstico maligno, sendo o carcinoma papilar (85,7%) o mais frequente. As alterações ecográficas predominantes em nódulos malignos comparativamente aos benignos foram microcalcificações (14,3%) e linfadenopatia (22,2%), contudo sem diferença estatisticamente significativa (p 0,061 e p 0,064). Hipercromasia, pleomorfismo nuclear e microfolículos foram as características citológicas mais frequentemente nos nódulos malignos (25,5%, 23,4% e 19,1%, respetivamente), embora sem diferença estatisticamente significativa em relação aos benignos (p 0,241, 0,304, 0,636). No grupo dos doentes submetidos a 2ª PBA, não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação das características ecográficas e citológicas no grupo benigno ou outros diagnósticos (LFSI ou não diagnóstico).

Conclusão: A taxa de malignidade LFSI encontrada foi superior à referida na literatura. As características ecográficas e citológicas parecem pouco consistentes isoladamente, mas devem ser consideradas na definição do risco de malignidade e contribuir para uma decisão terapêutica individualizada.

CO33. NEOPLASIA SECUNDÁRIA DA TIROIDE: CASUÍSTICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

M.M. Costa^{1,2,3}, S. Belo^{1,2,3}, P. Souteiro¹, J.L. Castedo^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2,3}, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde da Universidade do Porto.

Introdução: A metastização para a tiroide é uma situação clínica rara e representa cerca de 1,4-2,5% das neoplasias da tiroide. O tumor primário responsável pelo maior número de casos de neoplasias secundárias da tiroide é o carcinoma renal, seguido pelo carcinoma colorretal e carcinoma da mama.

Objectivo: Revisão dos casos de metástases para a tiroide do Centro Hospitalar de São João.

Métodos: Estudo retrospectivo que avaliou os dados citológicos e histológicos de doentes submetidos a punção biópsia aspirativa (PBA) e/ou cirurgia tiroideia no Centro Hospitalar São João entre 1998 e 2015. Foram avaliados os casos de neoplasias secundárias da tiroide e excluíram-se os casos de extensão direta.

Resultados: 14.594 doentes realizaram PBA e/ou cirurgia tiroideia no período de tempo selecionado. Foram identificados 13 casos de metástases tiroideias (MT), 10 através da PBA e 3 após tiroidectomia. 2 doentes apresentaram-se por sintomas compressivos, 2 pela presença de nódulo(s) tiroideu(s) no exame físico e 9 foram detetados através de exames imagiológicos realizados para estadiamento da lesão primária. 7 (53,8%) eram do sexo masculino e apresentavam idades compreendidas entre os 42 e 84 anos. O

diagnóstico de metástases foi feito em média 2,8 (3) anos após o diagnóstico da lesão primária, tendo em 4 casos o diagnóstico sido realizado no mesmo ano e, num, 11 anos depois. Apenas 4 doentes foram submetidos a cirurgia. Os tumores primários foram da mama (n = 4), gástrico (n = 2), do esófago (n = 2), pulmão (n = 2), neuroendócrino do pâncreas (n = 1), renal (n = 1) e melanoma (n = 1). Somente 3 doentes não apresentavam doença disseminada conhecida aquando do diagnóstico de MT. 11 doentes foram seguidos no nosso hospital após o diagnóstico: 2 doentes estão vivos, um deles livre de doença, 9 faleceram e não há informação atual relativamente a 2.

Conclusão: O tumor primário responsável pelo maior número de casos foi o carcinoma da mama, contrariamente ao descrito na maioria das séries. A maioria dos doentes tinha doença disseminada aquando do diagnóstico. Em doentes com antecedentes de neoplasia não tiroideia, é importante colocar a hipótese de metástases como diagnóstico diferencial aquando da avaliação do nódulo tiroideu.

CO34. MICROCARCINOMA PAPILAR DA TIROIDE INCIDENTAL VS NÃO INCIDENTAL NUMA SÉRIE DE 1.048 DOENTES

E. Rodrigues^{1,2,4}, L. Matos Lima³, T. Pimenta³, D. Carvalho^{1,2,4}, J.L. Medina¹, M. Sobrinho-Simões^{1,4,5}

¹Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar S. João. ⁴Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto. ⁵IPATIMUP.

Introdução: A incidência de MCPT, definido pela OMS como um carcinoma papilar da tiroide com dimensão ≤ 10 mm tem aumentado exponencialmente. O seu significado clínico tem sido alvo de debate, discutindo-se se representa mais do que uma entidade clínica da mesma doença.

Objectivo: Descrever e comparar características clínicas e histológicas e factores associados ao prognóstico de MCPT incidentais e não incidentais.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos e patológicos de todos os doentes submetidos a cirurgia na nossa instituição entre 1996 e 2013, com diagnóstico de carcinoma da tiroide (CT). Definiu-se MCPT incidental como os encontrados em doentes operados por bócio nodular/ D. Graves e não incidental os que tinham citologia prévia de malignidade, suspeita de malignidade ou falso negativo.

Resultados: Durante este período, 2.532 doentes foram diagnosticados com CT, dos quais 1.048 (41,4%) com MCPT (921 mulheres, 127 homens). Destes, 794 tinham MCPT incidentais (I) e 237 não incidentais (NI). Ao compará-los de acordo com sexo, idade ao diagnóstico, diâmetro do tumor ($< 5/ \geq 5$ mm), coexistência de tireoidite Hashimoto, multifocalidade/multicentricidade, invasão vascular, extensão extra-tiroideia e metastização ganglionar encontramos diferenças significativas na dimensão ($3,7 \pm 2,8$ mm em I vs $7,3 \pm 2,4$ mm em NI, $p < 0,001$), invasão vascular [26 (2,5%) em I vs 23 (9,7%) em NI; $p < 0,001$], extensão extratiroideia [26 em I (3,3%) vs 40 no NI (16,9%), $p < 0,005$], multifocalidade [211 (26,7%) em I vs 87 (36,9%) em NI; $p < 0,001$] e metástases ganglionares [2 em I (0,3%) vs 14 em NI (5,9%), $p < 0,005$]. No geral 69,6% dos doentes foram submetidos a tiroidectomia total e 15,2% (7,2% em I vs 36,9% em NI) a terapêutica ablativa. A recorrência foi de 0,8% em I vs 2,9% em NI. Não houve mortalidade.

Conclusão: Esta série confirma que o MCPT é uma condição prevalente e que há pelo menos duas entidades distintas. O incidental tem diferentes características clínicas e uma taxa de recorrência inferior ao não incidental.

CO49. NÓDULO TIROIDEU: CITOLOGIA ASPIRATIVA VERSUS HISTOLOGIA

R. Espírito Santo^{1,2}, S. André³, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central. ³Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) tem um papel fulcral na avaliação dos nódulos tiroideus, reduzindo o número de cirurgias desnecessárias e permitindo a cirurgia precoce nos casos suspeitos.

Objetivo: Análise comparativa entre os diagnósticos citológicos e histológicos.

Métodos: Estudo retrospectivo de casos operados no IPO-Lisboa na sequência de CAAF realizada, também no IPO, entre Janeiro/2012 e Dezembro/2013. Critérios exclusão: citologias não diagnósticas e casos em que se verificou não haver correspondência entre a lateralidade do nódulo punccionado e a lateralidade do carcinoma identificado na peça operatória.

Resultados: 225 casos: 82,2% do sexo feminino, 17,8% do sexo masculino, idade 10-88 anos (média: 55,7 ± 16,5).

Conclusão: Excluindo micro carcinomas, por serem considerados incidentalomas, o valor preditivo positivo foi de 98%, o valor preditivo negativo de 87%, a sensibilidade de 81% e a especificidade de 99%. Os diagnósticos citológicos de lesão folicular de significado indeterminado e de tumor folicular corresponderam a diagnóstico histológico de malignidade, respetivamente, em 50% e 44,4% associando-se, portanto, a elevado risco de malignidade.

CO50. QUANDO FALHA O TI-RADS?

S. Garrido¹, A. Couto de Carvalho¹, M.J. Teixeira¹, P. Bateira², C. Freitas¹, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O sistema de classificação TI-RADS foi proposto em 2009 numa tentativa de estratificar o risco de malignidade dos nódulos tiroideus com base nas suas características ecográficas.

Objetivo: Identificar e caracterizar os falsos positivos e negativos da classificação ecográfica TI-RADS.

Métodos: Avaliação retrospectiva da base de dados de 202 nódulos tiroideus submetidos a CAAF ecoguiada no Serviço de Endocrinologia do CHP-HSA entre outubro de 2013 e abril de 2014. Identificação e caracterização dos nódulos classificados como TI-RADS 2 ou 3 com CAAF maligna/Bethesda V/VI (falsos negativos) e TI-RADS 4B ou 5 com CAAF benigna/Bethesda II (falsos positivos).

Resultados: Identificados 12 falsos positivos (8 classificados com TI-RADS 4B e 4 como TI-RADS 5), baseados na presença de pelo menos uma característica suspeita (irregularidade dos bordos, microcalcificações, hipoeogenicidade marcada, mais alto que largo). Identificados 2 falsos negativos, correspondentes a um nódulo com calcificação em “casca de ovo” (classificado como TI-RADS 2), que revelou tratar-se de um carcinoma papilar variante clássica, e a outro classificado como TI-RADS 3, referente a um carcinoma papilar variante folicular.

Conclusão: O reconhecimento das características ecográficas dos nódulos tiroideus exige ecógrafos de qualidade e operadores experientes. Os falsos positivos encontrados estão relacionados com nódulos muito hipoeogénicos com focos hipereogénicos, que correspondem a nódulos predominantemente quísticos de conteúdo espesso com cristais de colóide, passíveis de se interpretados como microcalcificações se não se visualizarem “caudas de cometa”. Nos falsos negativos, destacam-se, por um lado, as calcificações em “casca de ovo”, em que o cone de sombra posterior não permite afirmar a integridade completa da calcificação, sendo que a disrupção aumenta o risco de malignidade, e por outro, os nódulos hipereogénicos, que não raramente correspondem a variantes foliculares do carcinoma papilar, a segunda variante mais frequente, e que podem apresentar características ecográficas benignas em um terço dos casos.

CO51. CARACTERIZAÇÃO ECOGRÁFICA DE NÓDULOS TIROIDEUS SEGUNDO O TI-RADS

S. Garrido¹, A. Carvalho¹, P. Bateira², C. Freitas¹, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O sistema de classificação TI-RADS foi proposto em 2009 numa tentativa de estratificar o risco de malignidade dos nódulos

Tabela Comunicação CO49

Citologia	n (%)	Histologia	n (%)
Benigno	97 (43,1%)	Hiperplasia nodular/Tiroidite linfocítica	75 (77,3%)
		Carcinoma papilar (CP)	20 (11 micro) (20,6%)
		Metástase de carcinoma células renais	1 (1%)
		Tumor folicular potencial maligno incerto	1 (1%)
Lesão folicular significado indeterminado	32 (14,2%)	Adenoma folicular (1, células Hurthle)	6 (18,8%)
		Hiperplasia nodular	8 (25%)
		CP	17 (2 micro) (53,1%)
		Carcinoma folicular (CF)	1 (3,1%)
Tumor folicular	18 (8%)	CP	8 (44,4%)
		Hiperplasia nodular	4 (22,2%)
		Adenoma folicular (4, células Hurthle)	6 (33,3%)
Suspeito malignidade	30 (13,3%)	Adenoma células de Hurthle	1 (3,3%)
		CP	23 (76,7%)
		Carcinoma medular (CM)	2 (6,7%)
		Carcinoma anaplásico (CA)	1 (3,3%)
		Hiperplasia nodular/Tiroidite linfocítica	3 (10%)
Maligno	48 (21,3%)	CP	37 (77,1%)
		CM	1 (2,1%)
		CA	8 (16,7%)
		Linfoma B difuso grandes células	1 (2,1%)
		Hiperplasia nodular	1 (2,1%)

Tabela Comunicação C051

TI-RADS	Nº de casos	Citologia (n = 180) (Bethesda)					Sensibilidade	
		I	II	III	IV	V/VI*	Especificidade	
2	18 (10,0%)	1	15	1	0	1	81,2%	
3	51 (28,3%)	12	37	1	0	1	7,7%	
4A	85 (47,2%)	26	51	4	4	0	96,3%	
4B	19 (10,6%)	10	8	0	1	0		
5	7 (3,9%)	2	4	0	0	1		
Total	180	51	115	6	5	3		

*Todas as CAAF categoria V/VI foram confirmadas histologicamente.

dulos tiroideus com basenas suas características ecográficas. Esta classificação (associada às dimensões dos nódulos) permite decidir quais os nódulos a ser submetidos a CAAF.

Objectivo: Caracterização dos resultados citológicos de nódulos tiroideus de acordo com o sistema de classificação ecográfica TI-RADS.

Métodos: Avaliação retrospectiva da base de dados dos 202 nódulos tiroideus submetidos a CAAF ecoguiada no Serviço de Endocrinologia do CHP-HSAentre Outubro de 2013 e Abril de 2014. Recolha de dados demográficos, clínicos, ecográficos e anatomopatológicos, com análise através de estatística descritiva. Considerados 180 nódulos tiroideus correspondentes a 144 doentes (88,2% mulheres, idade média 53 ± 14 anos). Foram considerados benignos os nódulos classificados como TI-RADS 2 e 3 e suspeitos aqueles classificados como TI-RADS 4B e 5.

Resultados: Tabela.

Conclusão: A acuidade diagnóstica do TI-RADS no nosso centro foi inferior à descrita na literatura. A classificação TI-RADS, operador e ecógrafo-dependente, ainda não permite evitar com segurança a realização da CAAF.

C052. IMPACTO DA DISFUNÇÃO TIROIDEIA SUBCLÍNICA NO PERFIL DE ADIPOCINAS PLASMÁTICAS EM DOENTES COM DOENÇA AUTOIMUNE DA TIROIDE

C. Neves^{1,4}, O. Sokhatska^{2,4}, J.S. Neves^{1,4}, S.C. Oliveira^{1,4}, C. Esteves^{1,4}, M. Pereira¹, C. Dias^{3,4}, J.L. Medina⁴, L. Delgado^{2,4}, D. Carvalho^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Laboratório de Imunologia, Centro Hospitalar de São João.

³Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. ⁴Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ⁵Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: Dado o impacto significativo da função tiroideia no peso corporal, metabolismo energético e fisiologia adipocitária, tivemos por objetivo estudar as alterações nos níveis plasmáticos de adipocinas em doentes com disfunção tiroideia subclínica.

Métodos: Avaliamos 98 doentes com patologia autoimune da tiroide divididos em 3 grupos: 30 doentes com eutiroidismo (grupo eutiroides, TSH 0,35-4,94 UI/mL), 35 com hipotiroidismo subclínico (grupo hipoSC, TSH > 4,94 UI/mL) e 33 com hipertiroidismo subclínico (grupo hiperSC, TSH < 0,35 UI/mL). Foi avaliado o IMC, concentração sérica de T3L, T4L, TSH, PCR, adiponectina, resistina e inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1). A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA, teste-t Student e correlação de Spearman.

Resultados: Não observamos diferenças significativas na idade entre os grupos eutiroides (50 ± 16 anos), hipoSC (46 ± 17 anos) e hiperSC (44 ± 13 anos), nem no género (90,0%, 97,1% e 90,9% do sexo feminino, respetivamente). Os níveis de resistina foram significativamente superiores no grupo hipoSC comparativamente ao grupo eutiroides (20,7 ± 22,6 vs 19,3 ± 9,0; p < 0,01) e ao grupo hiperSC (20,7 ± 22,6 vs 12,7 ± 10,9 ng/ml; p < 0,01). Observamos níveis superiores de PAI-1 no grupo hipoSC em relação ao grupo eutiroides (27,3 ± 25,1 vs 18,7 ± 11,8 ng/ml; p < 0,01) e grupo hiperSC (27,3 ± 25,1 vs 19,9 ± 17,4 ng/ml; p < 0,01). Os doentes com hipoSC apresentaram níveis

inferiores de adiponectina relativamente aos doentes com hiperSC (21,0 ± 13,3 vs 28,3 ± 14,7 ng/ml; p < 0,01). Os níveis de resistina não se correlacionaram com o TSH, T3L ou T4L. Os níveis de PAI-1 correlacionaram-se negativamente com T3L quer no grupo hipoSC (r = -0,42; p < 0,05), quer no grupo hiperSC (r = -0,36; p < 0,05). Os níveis de adiponectina apresentaram correlação significativa com T3L no grupo hiperSC (r = -0,35; p < 0,05) e com o TSH no grupo eutiroides (r = -0,61; p < 0,001). Os níveis plasmáticos de PCR foram superiores em indivíduos com hipoSC comparativamente a indivíduos eutiroides (0,56 ± 0,55 vs 0,30 ± 0,24; p < 0,001).

Conclusão: Neste estudo encontramos alterações significativas no perfil de adipocinas tanto no hipotiroidismo subclínico, como no hipertiroidismo subclínico. A inter-relação entre a função tiroideia e produção de adipocinas pode contribuir para a complicações metabólicas e cardiovasculares em doentes com patologia tiroideia e pode representar um importante alvo terapêutico.

C053. CITOLOGIA ECOGUIADA DE NÓDULOS DA TIRÓIDE: RADIOLOGIA VERSUS ENDOCRINOLOGIA

R. Dantas, T. Azevedo, A.M. Balsa, J. Guimarães

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE.

Introdução: A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é o método mais preciso e custo-efetivo para a avaliação e caracterização dos nódulos da tiróide. A maioria das falhas de diagnóstico da CAAF devem-se a amostras insatisfatórias (categoria I de Bethesda) que, na literatura, representam 2-16% dos casos. No CHBV, desde Fevereiro/2015 que as citologias ecoguiadas de nódulos da tiróide solicitadas pela endocrinologia são realizadas no próprio serviço.

Objectivo: Caracterizar os resultados das citologias ecoguiadas realizadas no CHBV e comparar os resultados obtidos antes e após a sua realização pelo Serviço de Endocrinologia.

Métodos: Estudo retrospectivo do resultado de 854 citologias: 426 realizadas no Serviço de Radiologia (Rad) entre 1/1/2013 e 30/6/2014 (18 meses); 428 realizadas pelo Serviço de Endocrinologia (End) entre 01/02/2015 e 31/10/2015 (9 meses). Todas foram enviadas para avaliação no mesmo laboratório de Anatomia Patológica. Estatística: SPSS.

Resultados: Resultado citológico: Não diagnósticas: Rad-180 (42,3%), End-94 (22,0%); Benigno: Rad-215 (50,5%), End-250 (58,4%); Atípica folicular de significado indeterminado (FLUS): Rad-26 (6,1%), End-54 (12,6%); Tumor folicular: Rad-4 (0,9%), End-24 (5,6%); Suspeito de malignidade: Rad-1 (0,2%), End-6 (1,4%); Maligno: Rad-0 (0%), End-0 (0%). Verifica-se uma redução estatisticamente significativa do número de citologias não diagnósticas (Rad-42,3% vs End-22,0%, p < 0,001), e um aumento das benignas (Rad-50,5% vs End-58,2%, p = 0,023) e de FLUS (Rad-6,1% vs End-12,6%, p = 0,0014). Os doentes com citologias suspeitas foram todos propostos para cirurgia. No caso da Radiologia, confirmou-se a existência de carcinoma papilar pT3N-xMx. No caso da Endocrinologia, dos 6 casos identificados, 2 doentes desistiram da cirurgia no hospital, 2 foram operados, tendo-se confirmado a existência de carcinoma papilar em 1 deles (50%) e 2 aguardam cirurgia.

Conclusão: NoCHBV, a % de citologias não diagnósticas era muito superior à descrita na literatura, tendo diminuído de forma significativa desde que a técnica passou a ser realizada pela Endocrinologia (42,3 vs 22,0%). As discrepâncias encontradas nos resultados obtidos pelo Serviço de Radiologia e de Endocrinologia poderão estar relacionadas com diferenças na experiência do operador, na técnica usada para a citologiae/ou na preparação da amostra. O aumento do número de citologias diagnósticas permitiu melhorar os cuidados prestados, diminuindo o número de consultas necessárias e reduzindo as cirurgias realizadas por amostras insatisfatórias.

CO54. ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA DE NÓDULOS BENIGNOS DA TIROIDE – A PROPÓSITO DO PRIMEIRO CASO CLÍNICO

H. Marques¹, F. Rosário², A. Garrão²

¹Serviço de Imagiologia; ²Serviço de Endocrinologia, Hospital da Luz, Lisboa.

Introdução: A ablação por radiofrequência insere-se num conjunto de técnicas termoablativas, com crescente uso e aplicação para o controlo de lesões nodulares, de forma minimamente invasiva, com ótimo controlo local e rápida recuperação da atividade diária. Recentemente surgiram as primeiras publicações da sua utilização em nódulos benignos da tiróide, com resultados nas maiores séries de cerca de 30-50% de redução volumétrica no primeiro mês e cerca de 50-80% de redução no primeiro ano, associadas a taxas de complicações muito baixas e preservação da função tiroideia. O procedimento é realizado sob anestesia local, em ambulatório, com controlo ecográfico em tempo real. As indicações em patologia tiroideia estão definidas para nódulos sintomáticos benignos (confirmados por duas citologias), nódulos tóxicos e recorrência de tumores malignos sem indicação cirúrgica.

Caso clínico: Mulher com 57 anos de idade, seguida por neoplasia do ovário metastizada com doença persistente sob controlo médico. Apresenta bócio multinodular, confirmado em duas colheitas por citologia ecoguiada, condicionando sensação de corpo estranho, com agravamento progressivo e relacionado com o crescimento dimensional do conglomerado nodular evidenciado por ecografia. As dimensões do conglomerado nodular do lobo esquerdo eram de 42 mm, e do maior nódulo istmico de 16 mm. TSH de 1,15 UI/mL. O procedimento decorreu sem complicações e com ótima tolerância pelo doente, demorando 20 minutos, tendo-se ablado numa só punção o conglomerado nodular do lobo esquerdo e o nódulo do istmo. A doente teve alta duas horas após o procedimento, sem sintomas. Após 40 dias a doente encontrava-se em eutiroidismo, assintomática, tendo a ecografia revelado a diminuição de cerca de 25% do maior diâmetro do conglomerado nodular.

Discussão: A ablação por radiofrequência com aplicação na tiróide é uma técnica eficaz e segura, minimamente invasiva, realizada em ambulatório, que aumenta as possibilidades terapêuticas disponíveis para uma patologia tão frequente.

CO55. FACTORES PREDITIVOS DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODO RADIOATIVO NA DOENÇA DE GRAVES

L. Cardoso¹, D. Rodrigues^{1,2}, M. Silva³, N. Vicente¹, D. Guelho^{1,2}, D. Martins¹, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹, G. Costa^{2,3}, J. Pedroso Lima^{2,3}, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. ³Serviço de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: O iodo radioativo (131I) é uma opção segura e custo-efetiva para o tratamento da doença de Graves (DG). Não obstante,

aproximadamente um quinto dos doentes apresenta doença persistente ou recidiva após 131I. A identificação dos fatores que influenciam a resposta terapêutica permitirá uma melhor seleção de candidatos ao 131I. Pretendemos identificar factores preditivos da resposta terapêutica com 131I.

Métodos: Foram estudados 143 doentes (116 mulheres, 27 homens, com idade média de 42,5 ± 15,2 anos) com DG tratados com 131I entre Outubro/2002 e Abril/2014, e seguimento ≥ 12 meses. Todos foram avaliados antes e aos 3, 6 e 12 meses pós-terapêutica com 131I. Sucesso terapêutico foi definido como eu/hipotiroidismo aos 12 meses pós-terapêutica, sem necessidade de terapêutica adicional.

Resultados: Alcançou-se sucesso terapêutico em 80,4% dos doentes. Destes, 43,2, 72,4 e 87,0% encontravam-se em hipotiroidismo aos 3, 6 e 12 meses respetivamente. Nos casos de insucesso terapêutico registaram-se valores de TRAbs, massa glandular funcionante e atividade administrada estatisticamente superiores relativamente aos casos de sucesso (48,2 U/L vs 20,0 U/L; 77,8 g vs 48,1 g; 517 MBq vs 398 MBq, respetivamente). No modelo de regressão multivariável apenas a massa glandular associou-se inversamente à probabilidade de sucesso terapêutico (Exp(B) 0,89, intervalo de confiança [IC]: 0,83-0,96, p = 0,004), particularmente em tiroides com massa ≥ 60 g (sensibilidade 78%, especificidade 82%). Na análise univariável o tratamento prévio com o metimazol, ausência de nódulos tiroideus e captação homogénea de radiofármaco associaram-se a maior risco de hipotiroidismo. No entanto, no modelo multivariável apenas o tratamento prévio com metimazol aumentou o risco de hipotiroidismo (Exp(B) 0,10, IC: 0,02-0,56, p = 0,009). Os doentes mais jovens estiveram particularmente em risco para desenvolver hipotiroidismo precoce.

Conclusão: O sucesso terapêutico foi atingido na maioria dos casos, porém tiroides com massas elevadas tiveram menor resposta terapêutica. O risco de desenvolvimento de hipotiroidismo foi mais elevado (10x) nos doentes tratados com metimazol do que com propiltiouracilo.

DIVERSOS

CO10. HYPERPARATHYROIDISM CAUSED BY CALCIUM-SENSING RECEPTOR AUTOANTIBODIES IN A PATIENT WITH MULTIPLE AUTOIMMUNE DISEASES

M. da Silva-Vieira¹, R. Santos¹, D. Madureira², N. Fabien³, V. Leite¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ³Service d'Immunologie, UF Autoimmunité, Centre de Biologie Sud, Centre Hospitalier Lyon Sud.

Introduction: Acquired hypocalciuric hypercalcemia is a rare cause of parathyroid hormone-dependent hypercalcaemia (PHDH), which is caused by CaSR auto-antibodies. We present an extremely rare case of autoimmune hypercalcaemia (AH) in a patient with lymphocytic thyroiditis (LT) and chronic atrophic gastritis (CAG), who also developed a gastric carcinoid (GC) with pulmonary metastasis (PMs), a thyroid lymphoma (TL) and a breast cancer (BC).

Case report: A 50-year-old woman with a history of bilateral renal lithiasis since the age of 25 was admitted to our hospital in 1995 with clinical and laboratorial findings suggestive of PHDH. The imaging exams performed revealed a right superior parathyroid adenoma (PA) and a multinodular goitre. Consequently, she underwent right parathyroidectomy and subtotal thyroidectomy and the histological examination (HE) demonstrated a PA (with lymphocytic infiltration) and LT lesions. At that time, high levels of serum anti-tiroglobulin and anti-peroxidase antibodies were detected. In

2003 she presented symptoms suggestive of a dyspeptic syndrome and was submitted to esophagogastroduodenoscopy, showing multiple polyps. The HE demonstrated a CAG and a GC. Moreover, a thoracic CT scan showed multiple PMs, neuroendocrine (NE) tumour markers (gastrin and chromogranin A), serum anti-intrinsic-factor and anti-parietal-cells auto-antibodies were present and MEN-1 mutations were not detected. Since then, she has been treated with octreotide-LAR and PMs have been stable, despite high NE tumour markers. In 2009 she underwent left parathyroidectomy and remaining thyroidectomy due a PHDH relapse and the HE showed a PA (with lymphocytic infiltration) and a low grade MALT TL. At this stage, the presence of serum CaSR auto-antibodies was suggestive of AH. In 2013 a BC was detected and she was submitted to mastectomy and started a tamoxifen-based therapy.

Conclusion: This case represents an extremely rare case of polyglandular autoimmune syndrome with predisposition to develop neoplasias in the organs affected by the autoimmune process.

CO11. ADEQUAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DA TESTOSTERONA E DIHIDROTESTOSTERONA À POPULAÇÃO MASCULINA PORTUGUESA

J. Simões-Pereira¹, S. Prazeres², D. Macedo¹, M.C. Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: Na nossa prática clínica temos verificado que muitos doentes apresentam valores de testosterona e dihidrotestosterona (DHT) no/abaixo do limite inferior do normal. Neste grupo incluem-se sobretudo homens vigiados por risco de hipogonadismo (quimio/radioterapia prévia(s)) assintomáticos. Esta observação motivou-nos a dosear as testosteronas total (TT) e livre (TL) e DHT em homens saudáveis, de modo a calcularmos os intervalos de referência (IR) ajustados à nossa população. Adicionalmente, comparámos os novos IR com os fornecidos pelos fabricantes.

Métodos: Foram colhidas amostras de sangue de 125 homens saudáveis, dadores de sangue no nosso centro, com idades compreendidas entre 22-69 anos. Foram realizados, para cada indivíduo, doseamentos séricos de TT, TL e DHT. Os kits utilizados foram, respetivamente, Immulite2000 (Siemens), Free TESTO-RIA-CT (Diasource) e Dihydrotestosterone RIA (Beckman Coulter). Os IR foram calculados através da média \pm 2DP, sendo apresentados os IR como $-2DP \pm 2DP$.

Conclusão: Os IR por nós determinados são inferiores e menos amplos que aqueles fornecidos pelos fabricantes. Estes novos IR foram adotados na nossa prática diária, correlacionando-se melhor com a clínica dos doentes. Realçamos a importância do laboratório de Endocrinologia verificar se os IR fornecidos se adequam à nossa população, bem como a relevância da estreita relação entre o serviço e o laboratório de Endocrinologia. Seria importante estender esta investigação a nível nacional, com diferentes métodos, incluindo a população pediátrica, de forma a podermos adequar os IR de cada doseamento à população portuguesa.

CO12. SÍNDROMA DE TURNER E ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO

N. Vicente, H. Lopes, D. Couto, P. Cortesão, P. Sousa, L. Barros, M. Bastos, F. Carrilho, T. Almeida Santos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Medicina da Reprodução, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Introdução: A fertilidade espontânea na síndrome de Turner (ST) é rara, por reserva ovárica baixa ou ausente. Existe um maior número

de folículos ováricos nos casos de mosaicismo gonadal, embora o ritmo de apoptose se mantenha. Assim, é aconselhável a referência precoce para aconselhamento reprodutivo, idealmente logo após o diagnóstico. O congelamento de ovócitos é uma das opções para preservação da fertilidade. Apresenta-se uma série de 7 doentes com ST admitidas em consulta no serviço de Medicina da Reprodução entre 2012 e 2015.

Casos clínicos: Caso 1: 33 anos, com cariótipo 45,X, admitida por esterilidade primária. Por baixa reserva ovárica, foi aconselhada acerca da possibilidade de doação de ovócitos e foram explicados os riscos cardiovasculares da gravidez. Caso 2: 24 anos com cariótipo 45,X e admitida para preservação da fertilidade. Após segundo ciclo de estimulação ovocitária (CEO), tem 1 óvulo criopreservado. Caso 3: 37 anos, cariótipo 45,X/46,XX. Enviada por esterilidade secundária (fertilização in vitro com gravidez 3 anos antes). Fez 2 CEO sem sucesso. Caso 4: 16 anos, cariótipo 45,X/46,XX e admitida para preservação da fertilidade. Após primeiro CEO, tem 11 embriões criopreservados. Caso 5: 33 anos, admitida por esterilidade primária. Estudo revelou cariótipo 45,X/46,XX. Encontra-se a fazer primeiro CEO. Caso 6: 24 anos, cariótipo 45,X, admitida para preservação da fertilidade. Apesar de ausência de atrofia ovárica, tem contra-indicação à gravidez pela patologia cardíaca (válvula aórtica bicúspide com insuficiência ligeira). Caso 7: 33 anos, cariótipo 45,X. Admitida por infertilidade primária. Por atrofia ovárica, foi encaminhada para doação de ovócitos. Apresenta aneurisma ligeiro da aorta ascendente.

Discussão: Estes 7 casos traduzem os problemas inerentes ao aconselhamento reprodutivo nesta patologia. A referência precoce aumenta a probabilidade de sucesso na preservação ovocitária. A reserva ovárica, a patologia estrutural cardiovascular e os problemas éticos condicionam as opções terapêuticas.

CO13. AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM SOMATROPINA EM CRIANÇAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL

D. Macedo¹, J. Silva², A. Silva³, A.L. Fitas⁴, J. Galhardo⁴, C. Limbert⁴, R. Pina⁴, L. Lopes⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas. ³Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Barreiro-Montijo. ⁴Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital D. Estefânia.

Introdução: Estima-se que cerca de 2,3 a 10% das crianças nascem pequenas para a idade gestacional (SGA). Aproximadamente 90% recuperam o atraso de crescimento nos primeiros 2 anos de vida. Dez por cento não recuperam o seu potencial estatural familiar, podendo beneficiar de terapêutica com somatropina (HC).

Métodos: Avaliadas 16 crianças (8 do sexo masculino e 8 do sexo feminino) com o diagnóstico de SGA, duas das quais com défice de HC associado. Excluídos os casos com menos de 12 meses de follow-up. Os dados obtidos foram trabalhados estatisticamente em Excel 2010, apresentando-se a média (mín.-máx.) para as variáveis numéricas e as frequências relativas para as nominais. Utilizadas as curvas de Fenton e Tanner-Whitehouse para cálculo do desvio padrão (DP) do peso/comprimento ao nascer e altura.

Resultados: A idade gestacional foi de 35,4 semanas (24-42). Ao nascer, o peso foi de 1.895,4 g (480-2.995) com DP de -2,4 (-3,8 - -0,7), enquanto que o comprimento foi de 40,3 cm (27-47) com DP de -2,5. A idade de início de terapêutica foi 5,9 anos (1,6-8,3) com atraso da idade óssea de 2,1 anos (0,7-3,7). A dose inicial de HC foi 0,033 mg/kg/dia. O DP da altura inicial era de -3,2, passando após o primeiro ano de HC a -2,6 ($p < 0,05$). Após 3 anos de terapêutica, era de -1,8. A velocidade de crescimento inicial era de 4,9

cm/ano (2,3-7,4), aumentando para 7,3 cm/ano (4,7-11,3) após o primeiro ano de terapêutica ($p < 0,05$), mantendo-se depois estável ($p > 0,05$). O IGF-1 inicial era em média de 113,2 ng/mL (29-262), passando a 222,2 ng/mL (64-497) após o primeiro ano de HC ($p < 0,05$). O índice de massa corporal inicial era 14,4 kg/m² (12,4-17,1), sem alterações estatisticamente significativas após o início da HC.

Conclusão: A terapêutica com somatropina permitiu às crianças SGA uma recuperação do crescimento, sem aceleração da idade óssea. Aparentemente, não houve efeitos associados, nomeadamente excesso de peso/obesidade.

CO14. ABORDAGEM ENDOCRINOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM DISFORIA DE GÊNERO (TRANSSEXUALIDADE): EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO HOSPITALAR

D. Martins¹, M. Bastos^{1,6}, C. Baptista¹, L. Fonseca^{2,6}, G. Santos^{2,6}, G. Carvalho^{3,6}, F. Rolo^{4,6}, S. Pinheiro^{5,6}, D. Guelho¹, N. Vicente¹, L.M. Cardoso¹, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Psiquiatria; ³Serviço de Ginecologia; ⁴Serviço de Urologia e Transplantação Renal; ⁵Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Queimados; ⁶URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, HUC-CHUC, EPE.

Introdução: A disforia de género (DG) consiste num desconforto sobre o género imposto ao nascimento com inadequação no papel social deste género (classificação DSM-V). Reportamos a experiência na avaliação e reatribuição sexual hormonal e cirúrgica num grupo de doentes seguidos num Centro Hospitalar.

Objectivo: Avaliar uma coorte de doentes com diagnóstico de disforia de género, incluídos no programa da Unidade de Reconstrução Génito-Urinária e Sexual (URGUS) do CHUC.

Métodos: Efetuou-se análise retrospectiva de 85 doentes, com DG, referenciados para avaliação clínica e psicológica, terapêutica hormonal e cirurgia de reatribuição sexual (CRS).

Resultados: Avaliados 85 doentes, verificou-se que 44,7% (n = 38) pretendiam redesignação sexual masculino-feminino (M-F) e 55,3% (n = 47) feminino-masculino (F-M). Idade na consulta de endocrinologia: 29,29 ± 11,60A, significativamente inferior ($p < 0,001$) no grupo F-M em relação a M-F. Patologia associada mais frequente: perturbação do humor 30,6% (n = 26), carcinoma papilar da tiróide 1,2% (n = 1), BMN 3,5% (n = 3), diabetes mellitus tipo 2 2,4% (n = 2), HIV 3,5% (n = 3), HCV 1,2% (n = 1), HBV 1,2% (n = 1), ex-toxicod dependência 5,9% (n = 5), S. de Turner 1,2% (n = 1). Sesenta e três doentes (74,1%) efetuaram tratamento hormonal sem complicações significativas; automedicação prévia em 12,9% (n = 11). Trinta e sete doentes (43,5%) submetidos a CRS, sem diferenças significativas ($p = 0,264$) entre o número de doentes M-F e F-M operados, ou no tempo de espera para cirurgia entre grupos, embora inferior no primeiro. Complicações cirúrgicas em 30% dos operados, com elevada adaptação pós-cirúrgica.

Conclusão: O URGUS tem tentado responder às solicitações, não existindo lista de espera significativa. Verificou-se que 55,3% dos utentes pretendiam redesignação sexual F-M e restantes M-F. A avaliação endocrinológica foi fundamental para detecção de patologia associada, que necessita de terapêutica especializada. A maioria (74,1%) realizou reatribuição sexual hormonal, sem complicações significativas. Dos 37 doentes submetidos a CRS, 30% apresentaram complicações pós-cirúrgicas. São contudo necessários mais estudos, no sentido de otimizar os cuidados médicos e cirúrgicos.

CO15. HIPOGLICEMIA APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: AVALIAÇÃO COM MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

D. Martins, L.M. Cardoso, C. Baptista, D. Rodrigues, L. Barros, N. Vicente, D. Oliveira, A. Lages, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC-HUC, EPE.

Introdução: A hipoglicemia é uma complicação rara e subestimada da cirurgia bariátrica, como o bypass gástrico em Y de Roux ou o sleeve gástrico. A monitorização contínua da glicose (MCG) constitui um importante método de avaliação da hipoglicemia e caracterização da variabilidade glicémica nestes doentes.

Objectivo: Avaliar a frequência de episódios de hipoglicemia e variabilidade glicémica em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, com suspeita clínica de hipoglicemia.

Métodos: Foram analisados os resultados de MCG de doze doentes submetidos a cirurgia bariátrica (bypass gástrico em Y de Roux ou sleeve gástrico), com suspeita clínica de hipoglicemia. Avaliou-se a frequência de hipoglicemia e o nível de variabilidade glicémica em condições de vida real. O dispositivo iProTM2 MCG (Medtronic, Northridge, CA) foi utilizado para monitorização da glicose em todos os doentes.

Resultados: Foram obtidas e posteriormente analisadas 21.960 avaliações de glicemia de 12 doentes do sexo feminino. Dez doentes (83,3%) foram previamente submetidas a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux e apenas 2 (16,7%) a sleeve gástrico, com um tempo médio de pós-operatório de 3,25 ± 1,54 anos. Todas as doentes apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia (glicose < 70 mg/dL). Foi quantificado um tempo médio de exposição a hipoglicemia de 11,79 horas. Verificou-se que 157 (81,35%) dos 193 episódios hipoglicemia ocorreram em estado pós-prandial. A variabilidade glicémica foi avaliada, tendo sido determinado o valor de MAGE (3,20 ± 0,94 mmol/L) e CONGA (4,2 ± 0,60 mmol/L). As áreas sob a curva de glicemia < 70 mg/dL e > 180 mg/dL, foram respetivamente 1,025 e 1,69.

Conclusão: A hipoglicemia após cirurgia bariátrica verificou-se tardiamente, aos 3,25 ± 1,54 anos do pós-operatório. Os índices de variabilidade glicémica, nomeadamente o MAGE, demonstraram evidentes flutuações da glicemia. A MCG melhorou o reconhecimento da hipoglicemia nestes doentes, constituindo uma importante metodologia diagnóstica e de avaliação da resposta ao tratamento.

CO16. BARIATRIC SURGERY: A HEALTH ECONOMIC PERSPECTIVE OF THE PRESCRIPTION COSTS

S. Paredes¹, M. Mendes², M. Lopes Pereira¹, A. Fernandes¹, F. Manso³, M. da Costa³, O. Marques¹, M. Alves²

¹Endocrinologia, Hospital de Braga. ²Economista. ³Cirurgia Geral, Hospital de Braga.

Introduction: Obesity is a significant burden for the health care systems. Bariatric surgery leads to considerable weight loss and health improvement. Nevertheless, this surgery is costly and doubts about its affordability have been raised. Few studies have assessed outcomes such as drug use and costs after bariatric surgery. The aim of this study is to evaluate drug consumption and costs before and after bariatric surgery.

Methods: Retrospective data from the electronic database of 72 patients, who underwent bariatric surgery in 2014 were studied. Prescription medications and comorbidities related to obesity were reviewed preoperatively and at 6 months postoperatively. Drug prices were calculated accordingly to table prices of Infarmed®.

Results: The pre and postoperatively prevalence of comorbidities related to obesity was respectively: hypertension 38.9% vs 20.8% ($p < 0.001$ McNemar test); type 2 diabetes 19.4% vs 9.7% ($p = 0.016$ McNemar test); dyslipidemia 58.3% vs 33.3% ($p = 0.001$ McNemar test); and sleep apnea 11.1% vs 4.17% ($p = 0.125$ McNemar test). A sub-analysis of patients treated for these comorbidities ($n = 33$) has shown that preoperatively costs related to drug and continuous positive airway pressure (CPAP) use were on average 1.26€ whereas postoperatively these costs were on average 0.53€ per patient per day ($p = 0.015$ Paired sample t-test). Preoperatively the number of pills and insulin per patient per day had a median of 2 and 60, while postoperatively these numbers decreased to 1 and 43, respectively ($p = 0.002$; $p = 0.043$ Wilcoxon test). These patients exhibited an improvement in their comorbidities which, remaining stable, could achieve a saving of 266.45€ per year.

Conclusion: Bariatric surgery can decrease medication requirements, resulting in significant cost savings to the National Health Service. This surgery is pricey, but the decrease of expenditures in medications may allow a reimbursement of the investment, and this is more evident in patients with more associated comorbidities.

CO17. O RISCO CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME DE TURNER E ASSOCIAÇÃO COM CARIÓTIPO, TRATAMENTO COM SOMATROPINA E ESTROGÊNIOS

L. Ferreira¹, M.J. Oliveira², T. Borges², M.H. Cardoso¹, J. Soares¹, A. Carvalho¹, C. Bacelar¹, I. Palma¹, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A Síndrome de Turner (ST) é uma monossomia total ou parcial do cromossoma X e afeta 1/2,5000 recém-nascidos fenotipicamente femininos. Enquanto nas idades mais jovens a cardiopatia congénita é o fator preponderante no prognóstico destas meninas, na idade adulta são os fatores de risco cardiovascular (FRCVs) potencialmente modificáveis que predisõem à doença cardíaca e cerebrovascular.

Objectivo: Descrever a prevalência de FRCVs nas doentes com ST e correlacionar com o cariótipo, tratamento com somatropina e estrogénios.

Métodos: Estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos de 45 doentes com ST seguidas no Centro Hospitalar do Porto. Avaliados FRCVs, nomeadamente obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial (HTA) e diabetes mellitus (DM) e correlacionados com a idade, cariótipo (monossomia completa vs mosaicismos ou outras anomalias do cromossoma X) e tratamento com somatropina e/ou estrogénios.

Resultados: Foram avaliadas 45 doentes, com idade média de $20,2 \pm 12,6$ anos. A obesidade esteve presente em 23,3% das doentes, a HTA em 17,8%, a dislipidemia em 20,9% e a DM em 11,6%. Em 9 (20%) das doentes foi documentada doença cardíaca congénita. Nenhuma doente apresentava doença coronária e/ou cerebrovascular. Todos os FRCVs avaliados foram significativamente mais prevalentes na idade adulta do que na infância/adolescência (obesidade: 38,1% vs 9,1% $p < 0,05$; HTA: 33,1% vs 4,3% $p < 0,05$; dislipidemia 38,1% vs 4,5% $p < 0,05$ e DM 25% vs 0% $p < 0,05$). Não se verificou associação com significado estatístico entre os diferentes FRCVs e o cariótipo ou tratamento prévio com somatropina ou estrogénios.

Conclusão: Este estudo está de acordo com os dados da literatura, que descrevem uma elevada prevalência de FRCVs nas doentes com ST. É fundamental o acompanhamento regular destas doentes quer na infância quer idade adulta, de modo a identificar e intervir precocemente em FRCVs modificáveis e assim reduzir o seu risco cardiovascular.

CO18. PATOLOGIA ENDÓCRINA NA PSORÍASE – CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?

C. Tavares Bello, F. Sousa Santos, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos
Hospital de Egas Moniz.

Introdução: A psoríase, previamente descrita como uma perturbação eritemato-descamativa cutânea, é actualmente considerada uma patologia inflamatória multisistémica. Emerge como um factor de risco cardiovascular, partilhando mecanismos imunológicos semelhantes aos da aterosclerose, nomeadamente a sobrerregulação da via do Th17 e Th1. Os autores descrevem uma população psoriásica e as comorbilidades endócrinas a ela associada.

Métodos: Estudo retrospectivo, transversal, observacional. Foram colhidos dados clínicos de doentes com internamento hospitalar no ano de 2014 com psoríase como diagnóstico de saída. São analisadas as comorbilidades, dados antropométricos e terapêutica efectuada. Utilizaram-se métodos estatísticos descritivos e os resultados são apresentados em média e desvio padrão.

Resultados: Avaliaram-se 104 doentes, 44,2% do género feminino com uma idade média de $59,4 \pm 15$ anos. Artrite psoriásica estava presente em 25% e 39,4% encontrava-se sob terapêutica sistémica. O IMC médio foi de 29 ± 8 kg/m², sendo 34,6% da amostra obesa. Comorbilidades: diabetes mellitus tipo 2 (31,7%), hipotirodismo primário (15%), osteoporose (7%), hipertensão arterial (65%), dislipidemia (46%), gota (13%) e tabagismo (34%). A necessidade de terapêutica sistémica e artrite psoriática estavam significativamente associados a valores de IMC mais elevados, à presença de HTA e gota. O hipotirodismo era significativamente mais prevalente dos doentes sob terapêutica sistémica e a DM, dislipidemia e tabagismo nos doentes com artrite psoriática.

Conclusão: Verifica-se uma elevada prevalência de comorbilidades endócrinas na amostra estudada. Utilizando a necessidade de terapêutica sistémica e artrite psoriática como índices de gravidade, constata-se que os factores de risco cardiovasculares clássicos estão significativamente associados à psoríase mais grave. Realça-se o possível papel da patologia endócrina como comorbilidade ou mesmo agravante na Psoríase. O desenho transversal retrospectivo não permite estabelecer causa ou consequência mas análises prospectivas longitudinais adicionais serão úteis nesse sentido.

METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO

CO19. UMA FAMÍLIA COM PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IA

A.M. Balsa¹, E. Savgan-Gurol², J. Nijjar²

¹Centro Hospitalar Baixo Vouga. ²Massachusetts General Hospital.

Introdução: Os síndromes de resistência à paratormona (PTH) constituem um grupo heterogéneo de patologias caracterizadas por resistência nos órgãos alvo à acção da PTH e subclassificadas de acordo com a resposta renal à administração de PTH exógena, características clínicas e defeito genético subjacente. O pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP1a) caracteriza-se pela presença de osteodistrofia de Albright, resistência à PTH e resistência adicional a outras hormonas, como TSH, gonadotrofinas e GHRH.

Caso clínico: Os autores descrevem o caso índice de uma criança do sexo masculino que apresentou elevação da TSH no rastreio neonatal, interpretada como hipotirodismo congénito. Aos 2 anos apresentou uma calcificação subcutânea no polegar esquerdo e o estudo complementar subsequente revelou hipocalcemia com níveis elevados de PTH. O estudo genético revelou uma mutação

c.1100-1101insA, no exão 13 do gene GNAS no doente e sua mãe, permitindo estabelecer o diagnóstico de PHP-Ia, embora a associação desta mutação com a patologia não tivesse sido previamente descrita. Os pais do doente recorreram a diagnóstico genético pré-implantação e fertilização in-vitro, resultando numa gravidez gemelar e nascimento de uma criança do sexo masculino e outra do sexo feminino. Contudo, após um rastreio neo-natal positivo para hipotireoidismo, ambos os irmãos foram igualmente diagnosticados com PHP-Ia. Os três encontram-se presentemente sob medidas alimentares e de estilo de vida, sob terapêutica com cálcio, calcitriol, levotiroxina, GH e foram ainda incluídos num ensaio clínico que testa o efeito da terapêutica com teofilina em doentes com PHP-Ia.

Discussão: Serve o presente caso para refletir sobre as limitações do diagnóstico genético pré-implantação, o efeito da suplementação com GH em doentes com PHP-Ia e a importância de medidas alimentares e de estilo de vida neste doentes de maior risco metabólico.

CO20. IMPACTO DA MASSA GORDA NA QUALIDADE ÓSSEA

A. Coelho Gomes¹, C. Silvestre¹, A.P. Barbosa¹, N. Duarte³, M.R. Carvalho¹, S. Guerra¹, J. Monteiro², F. Sampaio³, M.R. Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Ortopedia; ³Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Consulta de Osteoporose Fracturária, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE.

Introdução: O efeito sinérgico da osteoporose e da obesidade na mortalidade e morbidade a nível mundial tem sido descrita. A qualidade óssea trabecular (TBS) fornece um índice indirecto da microarquitetura trabecular. A massa gorda corporal (MG) é um dos índices mais importantes da obesidade. A TBS encontra-se ajustada ao índice de massa corporal (IMC) dos doentes. Na obesidade, a densidade mineral óssea (DMO) está comumente aumentada devido à interferência da sobreposição dos tecidos moles na imagem.

Objectivo: Estudar a influência da MG na TBS.

Métodos: Estudo prospectivo. Incluídas 223 mulheres da consulta de Osteoporose. Registo da TBS, DMO de L1-L4 e MG para cada doente. TBS e DMO avaliadas por absorção de raios X de dupla energia e MG obtida através da balança Tanita®. T-score categorizado com base nos critérios da OMS. Testes estatísticos adequados. Dados apresentados como média ± desvio padrão (DP).

Resultados: Média das idades ± DP = 62,7 ± 8,3 anos (variação 37-86 anos); peso médio ± DP = 67,8 ± 11,4 Kg (variação 43-109 Kg); IMC médio ± DP = 28,4 ± 4,7 Kg/m² (variação 19,5-43,6 Kg/m²); MG média ± DP = 26,8 ± 7,5 Kg (variação 11,7-54,7 Kg). DMO média ± DP de L1-L4 = 0,9 ± 0,1 g/cm² (variação 0,5-1,5 g/cm²); TBS de L1-L4 média ± DP = 1,34 ± 0,1 mm⁻¹ (variação 1,05-1,9 mm⁻¹).

Correlação entre a MG e os níveis de TBS e de DMO		
MG (Kg) vs	TBS (mm ⁻¹)	DMO (g/cm ²)
R	-0,313	+ 0,193
Valor-p	0,000	0,004

Conclusão: O estudo realizado evidencia que valores mais elevados de MG se associam a menor TBS, mas a maior DMO de L1-L4. Apesar da correlação entre a DMO e a MG sugerir um efeito benéfico desta última no osso, a DMO, contrariamente à TBS, não fornece informação relativa às características estruturais ósseas. Assim, e dada a relação inversamente proporcional entre a TBS e a MG, conclui-se que a MG tem um efeito negativo na qualidade trabecular óssea ao nível da coluna lombar, condicionando a sua resistência.

CO21. PREDITORES DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO EM DOENTES COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

F. Cunha¹, A. Saavedra¹, D. Magalhães¹, M.M. Costa¹, S. Oliveira¹, P. Freitas^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}, A. Varela^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

Introdução: O hiperparatiroidismo secundário (HPTS) pode ser devido a deficiência de VitD. Nem todos os doentes com deficiência desta vitamina desenvolvem HPTS. Não está bem definido quais os doentes em que tal acontece. Estudamos preditores de HPTS numa população de doentes submetidos a cirurgia bariátrica (CB) e com deficiência de vitD.

Métodos: Estudo caso-controlo de doentes submetidos a CB. Excluídos: doentes sem deficiência de vit D e com taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/min. Deficiência vitD: vitD ≤ 30 ng/dL; HPTS: vitD ≤ 30 ng/dL e PTH > 65 pg/mL. Casos: doentes com HPTS; controlos: doentes com deficiência de VitD, mas sem HPTS. Casos e controlos foram emparelhados 1:1 de acordo com cálcio (± 0,1 mg/dL) e vitD (± 2 ng/mL) 1 ano pós-CB. Casos e controlos foram comparados. Construiu-se um modelo multivariado de regressão logística para determinar preditores de HPTS; variáveis no modelo: idade, sexo, TFG, IMC, fosfatase alcalina (FA), cálcio e fósforo iniciais e tipo de CB.

Resultados: Estudados 57 pares de doentes. Idade média: 43 ± 10 anos; 13,2% eram homens. Não havia diferenças nas características dos doentes com e sem HPTS com excepção da FA que era mais alta nos doentes com HPTS: 81 ± 20 vs 69 ± 17, p = 0,003. Na análise multivariada, apenas a FA e fósforo iniciais foram preditores independentes de HPTS. Por cada 10 U/L de aumento da FA o OR de HPTS 1 ano após CB foi de 1,45 (IC95% 1,11-1,90), p = 0,006 e por cada 1 mg/dL de fósforo o OR foi de 0,30 (IC95% 0,12-0,75), p = 0,01.

Conclusão: Idade, sexo, tipo de CB e TFG não predizem HPTS após CB em doentes com deficiência de VitD. Os únicos preditores independentes de HPTS em doentes com deficiência de vitD foram: FA e fósforo iniciais. Por cada 10 U/L de aumento da FA o risco de HPTS foi de 45% e por cada 1mg/dL de aumento do fósforo esse risco foi diminuído em 70%.

CO22. O EFEITO DA ANOREXIA NERVOSA NO OSSO

N. Vicente, D. Rodrigues, L. Barros, D. Guelho, L. Cardoso, D. Oliveira, D. Martins, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Introdução: Uma das complicações endócrino-metabólicas da anorexia nervosa (AN) é a diminuição da densidade mineral óssea. Pretende-se avaliar os fatores preditores de osteopenia ou osteoporose em doentes com AN internados por baixo peso.

Métodos: Análise retrospectiva de 45 doentes internados por AN entre 2001 e 2015 no serviço de Endocrinologia, correspondentes a 63 internamentos. A densidade mineral óssea foi classificada de acordo com os critérios da OMS. Avaliada a relação entre parâmetros clínicos, analíticos e densidade óssea.

Resultados: Doentes maioritariamente do género feminino (93,3%; n = 42), com idade média 20,6 ± 7,7 anos. À entrada, apresentavam IMC médio de 14,3 ± 1,6 Kg/m², com percentagem de massa gorda de 4,2 ± 2,4%. Amenorreia objetivada em 48,9% (n = 22), síndrome T3 baixa em 15,6% (n = 7), hipogonadismo hipogonadotrófico em 51,1% (n = 23). Obtiveram-se taxas de osteopenia e osteoporose em 57,1 e 31% dos doentes, respetivamente. O peso

inicial variou de significativamente entre indivíduos com exame normal, osteopenia e osteoporose ($p = 0,04$), não tendo sido encontradas associações com massa gorda (MG) inicial, doseamentos de FSH, LH, estradiol, testosterona total, TSH e T4L. O índice T da coluna lombar (CL) demonstrou associação moderada com o peso inicial ($\rho = 0,58$), MG inicial ($\rho = 0,39$), massa não gorda (MNG) inicial ($\rho = 0,55$) e níveis de estradiol ($\rho = 0,37$) e o índice T do fémur total (FT) teve moderada associação com peso inicial ($\rho = 0,48$) e MNG inicial ($\rho = 0,47$).

Conclusão: Neste grupo de doentes com AN, o baixo peso à entrada associou-se à maior ocorrência quer de osteopenia, quer de osteoporose. O peso inicial correlacionou-se positivamente com melhores resultados na densitometria na CL e FT. O maior número de correlações com a perda de massa óssea na CL está de acordo com as alterações mais precoces a nível do osso trabecular descritas na literatura. O baixo número de doentes com densitometria normal ($n = 5$) poderá ter limitado a associação a outros fatores, bem como a robustez dos resultados apresentados.

CO23. ESTUDO COMPARATIVO DE TRÊS IMUNOENSAIOS PARA DETERMINAÇÃO DA VITAMINA D E SEU IMPACTO NA CLASSIFICAÇÃO DO STATUS DA VITAMINA D

C. Godinho¹, I. Rodrigues¹, D. Madureira², S. Prazeres², A.P. Barbosa³, M.R. Mascarenhas³

¹Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Lisboa Central, GE-LEND (SPEDM). ²Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, GE-LEND (SPEDM). ³Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE e Endocrinologia e Doenças do Metabolismo, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, GODOM (SPEDM).

Introdução: A avaliação do status de vitamina D utilizando o doseamento da 25 (OH) vitamina D é uma prática clínica frequente. De acordo com as "Endocrine Society Clinical Guidelines (ESCG)", valores < 30 ng/ml são classificados como insuficientes. Contudo, a variabilidade entre os métodos pode provocar problemas quer na classificação quer no seguimento do paciente. Para superar esta dificuldade o "National Institutes of Health" (NIH) e o "Office of Dietary Supplements" (ODS) estabeleceram o programa de standardização de Vitamina D (VDSCP).

Métodos: Duzentas amostras de adultos voluntários, residentes na área de Lisboa, foram colhidas em Julho de 2014 e analisadas por três imunoensaios: Abbott Architect System, 25 OH Vitamin D; DiaSorin Liaison 25 OH Vitamin D Total assay (VDSCP Nov 2014); Siemens ADVIA Centaur Vitamin D total (Vit D) (VDSCP Feb 2014).

Resultados: Coeficiente de correlação de Pearson entre os métodos é aceitável. A análise Passing Bablock mostra concordância entre Siemens/DiaSorin (declive 1,16, interceção 3,8) e DiaSorin/Abbott (declive 0,85, interceção 0,52) e ausência de concordância entre Abbott/Siemens (declive 1,382, interceção 3,97). Os valores do ensaio Siemens são os mais baixos, a análise Bland and Altman mostra desvios de 11,20 e 7,15 comparando com Abbott e Diasorin respetivamente e desvios negativos de 4,05 entre Diasorin e Abbott. De acordo com os pontos de corte < 20 ng/ml (deficiente), 21-29 ng/ml (insuficiente) e > 30 ng/ml (suficiente), a concordância entre os três métodos é respetivamente de 14% (28/100), 4% (7/200) e de 3% (6/200).

Conclusão: Apesar de dois dos três métodos terem certificação VDSCP, continuam a persistir diferenças na classificação do status de vitamina D com impacto clínico significativo. A natureza complexa da vitamina D e a especificidade dos anticorpos na identificação de vitamina D2 e D3 em igual percentagem podem ser duas das razões que justificam as diferenças observadas.

CO24. A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA QUALIDADE ÓSSEA HOMENS

M.R. Mascarenhas¹⁻³, A.P. Barbosa¹⁻³, A. Coelho Gomes², C. Faria², C. Silvestre², D. Barbosa², A. Wessling², M. Bicho³

¹Unidade de Osteoporose, Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE. ³Laboratório de Genética, Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina de Lisboa.

Introdução: Com o advento dos doseamentos da vitamina D, as investigações mais recentes têm associado um risco mais elevado de doenças crónicas extra-esqueléticas ao défice e/ou a insuficiência de vitamina D. Em Portugal, dados sobre o impacto dos níveis da vitamina D sobre a densidade mineral óssea (DMO) e a qualidade óssea, em indivíduos do sexo masculino, ainda são escassos.

Objectivo: Estudar o efeito dos níveis da vitamina D na qualidade óssea avaliada pelo "trabecular bone score" (TBS).

Métodos: Em 56 homens, média de idades 55,7 ($\pm 12,7$) anos foram efectuadas colheitas, em jejum, para doseamento da vitamina D [25(OH)D], da PTHi e outros parâmetros biológicos. Estes homens foram divididos em grupos com níveis normais, de insuficiência e de défice de 25(OH)D. A DMO e o conteúdo mineral ósseo (CMO) de L₁-L₄, as massas gorda e magra totais corporais foram determinadas por DXA (densitómetro Discovery W, Hologic). O TBS de L₁-L₄ obteve-se de cada exame DXA. O IMC (kg/m²) também foi calculado. Estatística: Os dados obtidos foram submetidos a testes adequados e a significância estatística foi considerada para $p < 0,05$.

Resultados: As médias (\pm DP) dos vários parâmetros são apresentados no Quadro 1; detectou-se uma relação positiva entre a 25(OH) D e o TBS.

Grupos L1-L4	Normal, n = 8 (14,3%)	Insuficiência, n = 17 (30,4%)	Défice, n = 31 (55,3%)	p
DMO g/cm ²	0,990 ($\pm 0,1$)	1,059 ($\pm 0,1$)	1,040 ($\pm 0,1$)	NS
CMO g	69,6 ($\pm 16,5$)	70,3 ($\pm 14,2$)	66,0 ($\pm 10,1$)	NS
TBS	1,403 ($\pm 0,09$)*	1,331 ($\pm 0,10$)	1,299 ($\pm 0,12$)*	$< 0,05$

As médias (\pm DP) da DMO, do CMO e do TBS dos três grupos.

Conclusão: A vitamina D parece desempenhar uma importante função na qualidade do osso, pois os homens com níveis mais reduzidos desta hormona apresentam uma pior qualidade óssea, avaliada por TBS. O significado dos riscos clínicos da elevada prevalência do défice e da insuficiência em Vitamina D (85% dos casos) ainda necessita de ser clarificada e estabelecida.

CO25. PONTOS DE CORTE OU VALORES DE REFERÊNCIA DE 25-HIDROXIVITAMINA D?

C. Godinho¹, I. Rodrigues¹, D. Madureira², S. Prazeres², A.P. Barbosa³, M.R. Mascarenhas³

¹Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, GE-LEND (SPEDM). ²Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, GE-LEND (SPEDM). ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE e Endocrinologia e Doenças do Metabolismo, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, GODOM (SPEDM).

Introdução: O interesse no doseamento da vitamina D tem aumentado ultimamente não só na avaliação do metabolismo fosfo-cálcico e da função muscular-esquelética, como também no âmbito de outras patologias nomeadamente cancro, cardiovasculares, autoimunes, etc. Sabe-se que os níveis de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] são muito variáveis, dependendo de factores geográficos, exposi-

ção solar, período do ano, pigmentação cutânea, alimentação, idade, sexo e da variabilidade entre métodos.

Métodos: Adultos voluntários, considerados saudáveis, 18-62 anos de ambos os sexos, residentes na área de Lisboa: 200 (142/58 fem/masc) em julho 2014 e 173 (127/46 fem/masc) em fevereiro 2015. Procedeu-se à determinação por três imunoenaios quimiluminescentes automáticos Liaison – Diasorin; ADVIA Centaur-Siemens; Architect System-Abbott.

Resultados: Foram excluídos os voluntários que não cumpriam os critérios de inclusão no estudo, calculando-se os valores de referência para as duas épocas do ano com os três métodos. Procedeu-se à correlação dos dados obtidos com a determinação da PTHi e do Cálcio assim como com a exposição solar e ingestão alimentar.

Conclusão: Os valores de referência obtidos nas duas épocas do ano estão dentro do esperado para cada um dos métodos. A maioria dos voluntários apresentou valores de 25(OH)D inferior ao ponto de corte < 30 ng/ml sendo classificados como insuficientes, segundo a Endocrine Society Clinical Guidelines (ESCG), apesar do Cálcio e da PTHi se encontrarem dentro dos valores de referência. Esta contradição pode ser explicada devido à diferença entre os métodos utilizados, sendo que dois do presente estudo, (Diasorin e Siemens) são rastreáveis ao MRP 2972 do NIST. É provável que no futuro seja necessário recalcular estes pontos de corte e determinar valores de referência para diferentes regiões geográficas e diferentes estações do ano, de acordo com o estado da arte.

CO26. VARIAÇÕES EM D VERÃO/INVERNO – RESULTADOS PRELIMINARES DE UM ESTUDO PILOTO EM PORTUGAL

A.P. Barbosa¹, C. Godinho², D. Madureira², I. Rodrigues², E. Sacadura Leite³, O. Shapovalova³, L. Galvão³, M.R. Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE e Endocrinologia e Doenças do Metabolismo, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, GODOM (SPEDM). ²Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, GELEND (SPEDM). ³Serviço de Saúde Ocupacional, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

Introdução: Estudos realizados em diversos países têm revelado níveis inadequados (défice e insuficiência) de vitamina D mundialmente. Tal “pandemia” tem, além das clássicas consequências esqueléticas, sido associada a um risco para o desenvolvimento de várias patologias graves, nomeadamente cardiovasculares e neoplásicas. O diagnóstico efectua-se por doseamentos da vitamina D total sérica [25(OH)D], que determina as concentrações das vitaminas D2 e D3. Em Portugal existem poucos estudos sobre os níveis da vitamina D em populações de diferentes faixas etárias.

Objectivo: Estudar a variação eventual, verão e inverno, dos níveis séricos da vitamina D numa amostra populacional de adultos jovens.

Métodos: Em 267 indivíduos considerados saudáveis, com idades compreendidas entre 18 e 35 anos de idade, efectuaram-se colheitas de sangue em jejum para doseamentos da 25(OH)D, da PTHi e diversos parâmetros bioquímicos e hormonais, no verão e no inverno seguinte. Estas 2 hormonas foram doseadas com recurso a tecnologias da Liaison. Os testes estatísticos considerados mais adequados foram aplicados para a descrição dos grupos e suas diferenças. A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$.

Resultados: No Quadro 1 apresentam-se as médias (\pm DP) das concentrações sanguíneas da 25(OH)D e da PTHi no subgrupo analisado. Nos indivíduos estudados detectaram-se relações significativas entre as colheitas realizadas durante o verão vs as do inverno, tanto para a 25(OH)D ($r = 0,683$; $p = 0,001$) como para a PTHi ($r = 0,467$; $p = 0,001$).

Médias (\pm DP) dos níveis sanguíneos da 25 (OH)D e da PTHi

Grupos	25 (OH)D ng/ml	PTHi pg/ml
Verão	27,0 (\pm 9,3)	12,3 (\pm 4,7)
Inverno	15,4 (\pm 5,2)	13,0 (\pm 5,2)
P	0,001	0,3

Conclusão: Nesta amostra de adultos jovens saudáveis observaram-se variações verão-inverno da 25(OH)D e da PTHi, tal como já descrito para outras populações. No entanto, as médias da 25(OH)D são relativamente reduzidas, indiciando muitos adultos jovens já com um défice e/ou insuficiência da hormona; o significado clínico desta “pandemia” urge esclarecimento.

CO27. NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E PTH NA POPULAÇÃO PORTUGUESA - ESTUDO PORMETS

L. Raposo, A.C. Santos, J.T. Guimarães

Faculdade de Medicina e Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto.

Introdução: A hipovitaminose D (HD) associa-se a aumento da PTH e da reabsorção óssea e risco de osteoporose. A HD e PTH associam-se ainda a aumento do risco cardiovascular e correlacionam-se positivamente com massa gorda, exercício físico e pressão arterial (PA). O exercício físico, através da maior exposição solar, reforço da massa muscular e arquitetura óssea e diminuição da massa gorda, triglicéridos, e o controlo ponderal poderão contrariar alguns dos seus efeitos nefastos. A análise da distribuição dos níveis séricos da vitamina D e da PTH e seus determinantes na população portuguesa poderá ser útil, nomeadamente para o reconhecimento de grupos de risco e definição de estratégias de prevenção e tratamento.

Objectivo: Avaliação da prevalência de hipovitaminose D e de PTH elevada na população portuguesa continental e seus determinantes.

Métodos: Para o presente estudo foram selecionados aleatoriamente 500 participantes do estudo PORMETS, um estudo transversal de uma amostra nacional de adultos inscritos nos centros de saúde de Portugal Continental. Todos os participantes responderam a um questionário estruturado e foram efetuados doseamentos séricos da 25OHD, PTH, cálcio, fósforo, albumina, creatinina, glicose e insulina. Em função do mês de colheita a exposição UV foi considerada baixa para os períodos outubro-abril e alta para maio-setembro. A insuficiência e deficiência de vitamina D foram definidas para níveis séricos de 25OHD inferiores a 20 e 10 ng/mL, respectivamente.

Resultados: Observaram-se níveis de 25OHD baixos (média de 14,1 e DP 5,8 ng/mL), com critérios de deficiência em 26,7% e insuficiência em 85,6% e com correlação significativa, positiva para exercício físico e negativa para PA sistólica, índice de massa corporal (IMC), glicemia e trigliceridemia. Os participantes com IMC \geq 25 ou mais sedentários apresentaram valores mais baixos de 25OHD (p respetivamente 0,023 e 0,003). A associação manteve-se significativa apenas para os triglicéridos num modelo de regressão linear com ajuste para sexo, idade, exposição UV, PA sistólica, exercício físico, IMC, glicemia, trigliceridemia, creatinemia e PTH. Os valores médios de PTH foram de 41,3 (DP 18,1) pg/mL, com PTH elevada (> 65 pg/mL) em 9,4% e com correlação significativa, positiva para sexo feminino, idade, IMC, PA sistólica e creatinemia e negativa para exercício físico, hábitos tabágicos e alcoólicos, escolaridade e fosfatemia. Após ajuste para sexo, idade, PA sistólica, hábitos alcoólicos e tabágicos, exercício físico, escolaridade, IMC, fosfatemia, creatinemia e 25OHD observou-se associação significativa positiva para sexo feminino, idade, IMC e creatinina e negativa para fosfatemia.

Conclusão: A hipovitaminose D tem elevada prevalência na população portuguesa e apresenta associação significativa com triglicéridos. Os indivíduos com IMC \geq 25 Kg/m² ou sedentários

apresentam valores mais baixos de 25OHD. Em contrapartida, a PTH é mais elevada no sexo feminino, aumenta com idade e creatinemia e associa-se a aumento do IMC e diminuição da fosfatemia.

DIABETES

CO35. DIABETES MELLITUS TIPO 1: CONTROLO METABÓLICO ANTES E APÓS A PUBERDADE

C. Arriaga, C. Neves, R. Espírito Santo, N. Batista, L. Aveiro, A.R. Capitão, L. Simão, J. Serra Caetano, R. Cardoso, I. Dinis, A. Mirante

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a endocrinopatia mais comum em idade pediátrica. Estudos têm revelado um pior controlo metabólico na puberdade, com aumento do risco de complicações.

Objectivo: Comparação do controlo metabólico na DM1 antes e após o início da puberdade.

Métodos: Estudo retrospectivo analítico dos processos clínicos dos diabéticos seguidos em consulta de endocrinologia pediátrica num hospital nível 3. Considerámos 2 grupos de acordo com o estadió pubertário de Tanner: pré-púberes se estadió 1 e púberes se estadió 2. Análise estatística: SPSS18®.

Resultados: Incluímos 245 crianças/adolescentes, 85 (34,7%) pré-púberes, 49% do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi 6,7 anos, com evolução média de doença de 5,5 anos. Entre os 2 grupos verificámos diferença estatística na idade de diagnóstico (pré-púberes 4,4 anos vs púberes 7,9 anos, $p < 0,001$), sexo (masculino 55,6% vs 44,4%, $p = 0,048$), terapêutica inicial (múltiplas administrações de insulina 87,1% vs 60%, $p < 0,01$), tempo de evolução da doença (3,5 anos vs 6,5 anos, $p < 0,001$), terapêutica atual com perfusão subcutânea contínua (60% vs 21,3%, $p < 0,001$), A1c média (7,3% vs 7,7%, $p = 0,01$), dose de insulina média (0,8U vs 0,9U, $p < 0,001$), nº médio de glicémias/dia (6 vs 5 glicémias, $p < 0,001$) e microalbuminúria (6,2 ug/ml vs 17,4 ug/ml, $p < 0,001$) do último ano. Não verificámos diferença significativa no número de hipoglicémias graves ou cetoacidoses, perfil lipídico e tensional, SDS do IMC e no número de internamentos.

Conclusão: Este estudo revelou um melhor controlo glicémico nos pré-púberes, associado a uma melhor vigilância e adesão à terapêutica, refletindo em parte o controlo parental. Salienta-se nos púberes a necessidade de otimizar a terapêutica através de métodos de educação terapêutica adequados.

CO36. TERAPÊUTICA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1: MÚLTIPLAS ADMINISTRAÇÕES VERSUS PERFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

C. Arriaga, C. Neves, T. Silva, N. Batista, L. Aveiro, A.R. Capitão, L. Simão, J. Serra Caetano, R. Cardoso, I. Dinis, A. Mirante

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), na diabetes mellitus tipo 1 (DM1), proporciona melhor qualidade de vida quando comparada com as múltiplas administrações de insulina (MAI) e, segundo algumas séries, um melhor controlo metabólico. Este estudo tem como objetivo comparar as crianças/adolescentes sob terapêutica com PSCI versus MAI.

Métodos: Estudo retrospectivo, analítico, com colheita de dados dos processos clínicos referentes à população pediátrica em seguimento na consulta de endocrinologia por DM1 num hospital nível 3. Considerámos 2 grupos: doentes atualmente tratados com PSCI vs MAI. Análise estatística: SPSS18®.

Resultados: Incluímos 250 crianças/adolescentes, 86 (34,4%) sob PSCI, sem predomínio de sexo. A idade média ao diagnóstico foi 6,8 anos, 70% com MAI desde o diagnóstico. Comparando os dois grupos encontrámos diferenças significativas relativamente à idade média de diagnóstico (PSCI 3,8 anos vs MAI 8,3 anos, $p < 0,001$), ao número de internamentos no último ano (UA) (9,3% vs 20,7% dos doentes, $p = 0,022$), principalmente para ensinos ($p = 0,007$) e à microalbuminúria (10,6 ug/ml vs 16,0 ug/ml, $p = 0,011$). Não verificámos diferença estatística no tempo de evolução da doença, nas A1c médias do caso (PSCI 7,4% vs MAI 7,5%, $p = ns$) e do UA (7,5% vs 7,6%, $p = ns$), número de hipoglicémias graves ou cetoacidoses, dose média de insulina, perfil lipídico, número de casos de hipertensão e SDS do IMC do UA.

Conclusão: Na amostra estudada, apesar não se encontrarem diferenças significativas nas variáveis do controlo metabólico, os doentes sob PSCI necessitaram de menos internamentos. Não verificámos, no ano anterior, diferença no número de hipoglicémias graves nem de cetoacidoses.

CO37. EVOLUÇÃO PONDERAL E DO CONTROLO GLICÉMICO DOS DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 SOB TERAPÊUTICA COM DISPOSITIVOS DE PERFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

R. Almeida, J. Vilaverde, H. Cardoso, F. Pichel, F. Oliveira, J. Dores, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A terapêutica com dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) tem mostrado ser um método de tratamento eficaz e flexível face ao esquema de múltiplas administrações diárias de insulina (MADI). O aumento de peso associado ao tratamento intensivo tem sido descrito como uma das suas principais desvantagens. Este trabalho tem como objetivo a análise da evolução ponderal e controlo glicémico dos doentes sob PSCI seguidos no Centro Hospitalar do Porto.

Métodos: Estudo observacional e retrospectivo realizado através da consulta dos processos clínicos dos doentes com diabetes mellitus tipo 1 que se encontram a fazer PSCI há mais de três meses. Foram excluídos doentes com idade < 18 anos e mulheres grávidas ou em pré-conceção seguidas atualmente na consulta de patologia endócrina da gravidez. Os resultados são apresentados como percentagem, média \pm desvio-padrão e [mediana (mínimo-máximo)]; na análise estatística foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon, considerando-se significativo um valor $p < 0,05$.

Resultados: Foram avaliados 75 doentes, 53 (70,7%) do sexo feminino, com média de idades de $39,4 \pm 12,1$ anos [39 (18-70)] e com média de $22,3 \pm 11,3$ anos de duração de doença [21 (1-52)]; a idade média de início de PSCI foi de $34,5 \pm 12,1$ anos. Antes de iniciarem PSCI os doentes apresentavam um valor médio de HbA1c de $8,2 \pm 1,3\%$ [8,1 (6,1-12,9)], IMC de $24,1 \pm 3,3$ Kg/m², dose diária total de insulina (DDT) média de $45,3 \pm 18,2$ unidades, correspondendo a $0,7 \pm 0,3$ unidades/Kg. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa da HbA1c logo após os primeiros 6 meses de tratamento para $7,4 \pm 0,9\%$ [7,3 (5,5-9,9)], ($p = 0,001$), redução essa que foi sustentada ao longo do período de seguimento. Na última avaliação os doentes apresentavam um valor médio de HbA1c de $7,4 \pm 1,1\%$, IMC de $25,0 \pm 3,1$ Kg/m², DDT média de $42 \pm 15,9$ unidades, correspondendo a $0,6 \pm 0,2$ unidades/Kg. Apesar de não haver variação significativa do peso ($p = 0,09$) ou da DDT de insulina ($p = 0,09$),

verificou-se uma diminuição significativa da relação DDT/peso em 0,1 unidades/Kg ($p = 0,005$).

Conclusão: Este estudo demonstra que a terapêutica com PSCI permite uma melhoria sustentada do controlo glicémico e uma otimização da biodisponibilidade da insulina evidenciada pela menor necessidade diária de insulina, apesar de um ligeiro ganho ponderal, sem significância estatística.

CO38. SISTEMAS DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA SUBCUTÂNEA VS MÚLTIPLAS ADMINISTRAÇÕES DE INSULINA NA DIABETES TIPO 1 E GRAVIDEZ – DESFECHOS DA CONSULTA DE ALTO RISCO

C. Silvestre¹, A. Coelho Gomes¹, S. Guerra¹, M.R. Carvalho¹, L. Pinto², M. Mascarenhas¹, L. Mendes Graça²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina da Reprodução, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Introdução: A gravidez na diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) está associada a maior risco de complicações maternas e fetais, pelo que o bom controlo metabólico é essencial. Este pode ser obtido pelas múltiplas administrações de insulina (MAI) ou sistemas de infusão contínua de insulina subcutânea (SICIS), desconhecendo-se qual proporciona melhores desfechos materno-fetais.

Objectivo: Comparação dos desfechos materno-fetais das grávidas diabéticas tipo 1 sob SICIS e MAI.

Métodos: Estudo retrospectivo dos dados das grávidas com DM 1 desde 2012 até à data. Tratamento estatístico com Excel 2010 e SPSS 22.

Resultados: Incluíram-se 16 gestações (15 grávidas) sob SICIS e 20 com MAI, com idade média $32,1 \pm 5,9$ e $28,9 \pm 6,1$ anos, respectivamente. Comparando o controlo metabólico pré-concepcional, este estava melhorado no grupo SICIS (HbA1c média $7,5\% \pm 1,4$ vs $10,2\% \pm 2,3$, $p = 0,006$), sem existir uma diferença entre o índice de massa corporal (IMC). Apesar de não existir um contraste entre o ganho ponderal entre ambos os grupos, o IMC do 3º trimestre foi mais elevado no SICIS (IMC médio $28,1 \pm 3,4$ vs $27,3 \pm 1,5$, $p = 0,03$). O controlo metabólico gestacional global foi melhor para o SICIS, com HbA1c média $6,6\% \pm 0,7$ vs $7,5\% \pm 1,0$ ($p = 0,03$). Verificaram-se resultados semelhantes quanto à frequência de abortos (20%), tempos de gestação e partos por cesariana (70%). Quanto aos desfechos fetais, destacam-se: peso médio sem diferença estatística, mas mais casos macrossómicos (25% vs 12,5%) e grandes para a idade gestacional (50% vs 37,5%) no SICIS; verificou-se uma frequência de 20% de internamentos neonatais nos dois grupos.

Conclusão: Com a terapêutica com SICIS houve um melhor controlo metabólico, porém com piores resultados quanto ao peso e percentil fetais e um IMC final materno mais elevado, levantando a possibilidade de existirem outros factores contributivos, nomeadamente uma dieta hipercalórica. O facto de a HbA1c prévia ser mais baixa no SICIS vem reforçar a importância da preconcepção.

CO39. IMPACTO ECONÓMICO DA UTILIZAÇÃO DE BOMBA INFUSORA DE INSULINA NA DIABETES MELLITUS TIPO 1

I. Joaquim¹, J. Vilaverde², L. Barros³, I. Diniz³, F. Sabino⁴, J.M. Boavida⁴, H. Cardoso²

¹Medtronic Portugal. ²Centro Hospitalar do Porto. ³Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ⁴Direcção Geral de Saúde.

A DM1 é uma doença com um elevado impacto financeiro na sociedade em geral. No curto prazo, controlar os níveis de HbA1c previne situações agudas como hipoglicemias e a cetoacidoses. No longo prazo, manter os níveis controlados previne a deterioração de diver-

sos órgãos e o aparecimento de doenças crónicas. Pretendeu-se estimar o impacto económico no curto e longo-prazo da utilização de bombas infusoras de insulina na gestão da DM1 comparando-a às múltiplas injecções diárias. Foram monitorizados 564 doentes com bomba de insulina entre 2008 e 2013. Foram recolhidos dados relativamente ao valor de HbA1c, número de episódios de hipoglicemia e cetoacidose antes do início de utilização de bomba de insulina e anualmente após o início da terapia. O conceito de doente-ano foi utilizado de forma a possibilitar a inclusão de doentes que iniciaram a terapia após 2008 e de doentes que falharam alguma monitorização anual. Foram desta forma considerados 564 doentes-ano pré-bomba e 1.182 doentes-ano pós-bomba. Foram calculados os episódios de hipoglicemia e cetoacidose por doente-ano pré e pós-bomba bem como a evolução de HbA1c. A utilização de bomba de insulina permitiu uma redução de 1 ponto percentual no valor médio de HbA1c. O número de episódios de hipoglicemia por doente-ano reduziu de 1,55 para 0,11 ($p < 0,001$) e o número de cetoacidoses de 0,13 para 0,02 embora a diferença não seja significativa. Estima-se que a utilização de bomba de insulina permita poupanças anuais de cerca de 3.500€ no curto-prazo correspondentes à diminuição de episódios de hipoglicemia e cetoacidose e à diminuição esperada do consumo de insulina. No longo-prazo, a estabilização dos valores de HbA1c contribui para a redução das complicações decorrentes de um mau controlo glicémico estimando-se uma poupança anual de 6.600€ por ano. As poupanças geradas no curto e longo-prazo justificam a utilização desta terapia.

CO40. DIABÉTICOS TRATADOS COM INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA, A EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE TRATAMENTO

R. Capitão, R. Ferreira, F. Santos, C. Bello, C. Barreiros, C. Saraiva, C. Vasconcelos

C.H.L.O.

Introdução: A infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) é uma das estratégias utilizadas no controlo da diabetes mellitus tipo 1 (DM-1), oferecendo maior flexibilidade e comodidade no tratamento destes doentes.

Objectivo: Descrever a população dos doentes tratados com ISCI no nosso centro e o impacto do mesmo no controlo glicémico a longo prazo.

Métodos: Análise retrospectiva dos registos clínicos dos doentes portadores de ISCI. Foi utilizado o software estatístico IBM SPSS-21 para análise descritiva dos dados e utilizado o teste t emparelhado para análise das variáveis contínuas, sendo considerados estatisticamente significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: Dos 29 doentes portadores de ISCI, 14 são do sexo feminino (48%) e 15 do sexo masculino (52%). À data de colocação do ISCI, a idade média dos doentes era de 36 ± 12 anos, com uma duração média da doença de 13 ± 9 anos. Os motivos que levaram à colocação de bomba foram a maior flexibilidade (41,4%), hipoglicemias recorrentes (20,7%), gravidez (3,4%) e mau controlo glicémico (34,5%). A ISCI foi descontinuada em 3 doentes. O tempo médio de seguimento a partir do início da ISCI foi de $3,4 \pm 3$ anos. A A1c inicial foi em média $7,9 \pm 1,2\%$ e a final $7,5 \pm 1,1\%$. Não foi alcançada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,188$) para os valores de A1c antes e após a colocação de ISCI. O número de hipoglicemias foi em média $8,9 \pm 4,5$ /mês antes da colocação da ISCI e $1,83 \pm 1,6$ /mês após a colocação, sendo esta diminuição estatisticamente significativa.

Conclusão: O controlo glicémico melhorou nos doentes tratados com ISCI, apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa. Outra vantagem do tratamento com ISCI foi a redução significativa do número de hipoglicemias que constitui um dos principais motivos para iniciar tratamento com ISCI. A ISCI re-

presenta, desta forma, uma ferramenta útil no controlo metabólico do doente com DM-1.

CO41. CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO MOMENTO DA TRANSIÇÃO PARA A CONSULTA DE ADULTOS

J. Oliveira^{1,4,5}, M. Domingues², S. Belo^{1,4,5}, J. Serra Caetano³, R. Cardoso³, I. Dinis³, N. Baptista³, P. Freitas^{1,4,5}, D. Carvalho^{1,4,5}, A. Mirante³

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João. ²Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). ³Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico-CHUC. ⁴Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ⁵Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma importante doença endócrino-metabólica na faixa etária pediátrica. A sua incidência em Portugal é de 14,8 por 100.000 indivíduos/ano (0-19 anos).

Objetivo: Caracterização dos doentes com DM1 seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra, transferidos para consulta de adultos entre janeiro/2001-abril/2015.

Métodos: Estudo transversal descritivo, com análise retrospectiva dos registos clínicos.

Resultados: Avaliados 195 doentes, 82 do género feminino (42,1%), com idade média de diagnóstico 7,94 ± 3,40 anos. Tempo de seguimento 9,50 ± 3,50 anos, com número médio de consultas 30,60 ± 11,40. Idade média na transição 17,96 ± 0,93 anos, com 10,03 ± 3,56 anos de evolução da doença. IMC médio 23,63 ± 3,32 kg/m² (SDS 0,74 ± 1,01), constatando-se sobrepeso em 57 (29,2%) doentes e obesidade em 8 (4,1%). A1c média na última consulta 8,7 ± 1,6%, sendo que 47 doentes (23,6%) apresentavam valor < 7,5% e 71 (36,4%) valor > 9%. À data de transição, 113 (57,9%) estavam sob insulino-terapia funcional e 20 (10,3%) tinham ISCI, colocada em média aos 14,50 ± 1,86 anos. Dose média de insulina na última consulta 1,00 ± 0,25 UI/kg. Durante o seguimento, 184 (94,3%) doentes atingiu a estatura final média de 167,50 ± 9,22 cm (SDS -0,47 ± 1,09). Destes, apenas 6 (3,3%) não atingiram a estatura alvo. Constatou-se uma diminuição do SDS médio da estatura na última observação relativamente à primeira, em ambos os sexos - M: 0,04 ± 1,05 vs -0,54 ± 0,96; p < 0,001; F: 0,25 ± 1,07 vs -0,46 ± 1,22; p < 0,001.

Conclusão: A idade de diagnóstico de DM1 coincidiu com a faixa etária de maior incidência descrita na literatura. O sobrepeso encontrado em 30% dos doentes pode refletir a tendência mundial para aumento ponderal. O bom controlo da doença ocorreu em 23,6% dos doentes, apesar de 68,2% estarem sob insulino-terapia funcional e ISCI. À semelhança de outros estudos, o SDS médio da estatura diminuiu durante o seguimento, sugerindo um compromisso do crescimento, embora não pareça ter havido repercussão na estatura final.

CO56. ESTUDO MICROBIOLÓGICO DE LESÕES ULCERADAS DE PÉ DIABÉTICO: IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE AGENTES ISOLADOS EM 5 ANOS NO SEDM-CHUC

A. de Sousa Lages¹, P. Oliveira¹, N. Costa e Silva², D. Guelho¹, L. Cardoso¹, N. Vicente¹, D. Martins¹, D. Oliveira¹, M. Ventura¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Microbiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: O diagnóstico de lesão ulcerada infetada é clínico. Os objetivos do estudo microbiológico são a identificação do agen-

te patogénico e avaliação da suscetibilidade aos antibióticos, minimizando a exposição a fármacos e a pressão seletiva de estirpes resistentes.

Métodos: Estudo retrospectivo, coorte; entre 1 janeiro 2010 e 31 dezembro 2014. Incluíram-se amostras da Consulta de Pé Diabético, Hospital de Dia e Internamento de aspirado de ferida; exsudato de ferida não cirúrgica/cirúrgica; pus de abcesso e fragmentos ósseos. Os dados foram obtidos através do processo clínico e os dados analisados no SPSS®.

Resultados: A origem de 78% das amostras foi o internamento hospitalar com recolha de exsudato de ferida não cirúrgica em 74% dos casos. 71,3% dos doentes da amostra eram do género masculino com idade média de 62,8 ± 14 anos. Obtiveram-se 181 amostras para estudo microbiológico com isolamento de 223 agentes de infeção. Os três agentes isolados com maior frequência foram: *Staphylococcus aureus* (SA) em 88 (39,5%); *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em 29 (13%) e *Proteus mirabilis* (PM) em 23 amostras (10,31%). Das 42 amostras com isolamento polimicrobiano (23,2%), a combinação de agentes mais comumente encontrada correspondeu a co-infeção por SA e PA (11,9%) e SA e PM (11,9%). Relativamente à sensibilidade aos antimicrobianos, nos isolamentos de SA verificou-se: 83% resistência à penicilina G, 35,2% à oxacilina, 39% à levofloxacina e 29% à clindamicina. Apenas 3% destes eram resistentes à gentamicina, 1% ao trimetropim/sulfametoxazol e não se verificaram resistências in vitro à vancomicina ou linezolid. Identificou-se sensibilidade intermédia à levofloxacina em 2% das estirpes.

Conclusão: O estudo microbiológico é essencial em lesões ulceradas infetadas sobretudo nas de gravidade moderada/severa. Os microrganismos mais identificados foram cocos Gram positivos sendo o SA o mais comum. 35% SA eram meticilino-resistentes o que pode relacionar-se com a cronicidade, hospitalização recente e antibioterapia prévia aumentando a seleção de estirpes resistentes.

CO57. FATORES CLÍNICOS E SEVERIDADE DA INFEÇÃO DO PÉ DIABÉTICO SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PEDIS

A. de Sousa Lages, P. Oliveira, S. Queirós, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, D. Martins, D. Oliveira, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: As complicações relacionadas com lesões ulceradas (LU) do pé constituem uma causa frequente de internamento hospitalar entre diabéticos. A infeção do pé diabético associa-se a elevada morbidade e é o fator precipitante mais comum a preceder amputações dos membros inferiores.

Métodos: Estudo retrospectivo, coorte; incluíram-se 200 doentes da Consulta de Pé Diabético entre 1 de janeiro e 31 de agosto de 2015. As LU foram classificadas segundo a classificação PEDIS - IWGDF/IDSA.

Resultados: A amostra é constituída em 84,5% por doentes com diabetes mellitus tipo 2, idade média 62,5 ± 13 anos e tempo de evolução médio de doença 17,7 ± 13 anos. Relativamente ao tipo de pé, 57,5% foram classificados como neuroisquémico. Dos 200 doentes, 51% apresentavam LU classificando-se 31,5% grau 1; 11,5% grau 2; 7,5% grau 3 e 0,5% no grau 4 de gravidade de acordo com a classificação PEDIS relativamente ao parâmetro de infeção. Quanto à terapêutica, 77,5% eram insulino-teratados. Apesar da tendência para mais insulino-teratados nas categorias superiores de infeção, esta não atingiu significado estatístico (p = 0,083). A existência de retinopatia diabética (p = 0,024), história prévia de lesão ulcerada (p = 0,000) ou osteomielite (p = 0,000) e maior valor de HbA1c (Rho

0,168; $p = 0,018$) associaram-se significativamente a maior prevalência e severidade de lesões. As diferenças encontradas relativas à doença renal crónica sob hemodiálise ($p = 0,499$), história prévia de amputação minor ($p = 0,093$) ou major ($p = 0,322$), história de tabagismo ($p = 0,056$) e a idade (Rho 0,013, $p = 0,585$) não atingiram significado estatístico nesta amostra. A existência de estudos microbiológicos prévios ($p = 0,000$) e doentes submetidos a técnicas de revascularização ($p = 0,014$) associaram-se positivamente a infeções clinicamente mais graves provavelmente relacionado com viés de perfil de risco superior.

Conclusão: As LU do pé diabético são altamente prevalentes e associam-se a elevada morbimortalidade. A presença de retinopatia diabética, história prévia de LU ou osteomielite e valores superiores de HbA1c associaram-se significativamente a categorias de infeção superiores.

CO583. PROTOCOLO DE ATUAÇÃO HOSPITALAR NO DOENTE DIABÉTICO: AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA UM ANO APÓS IMPLEMENTAÇÃO

R. Dantas, T. Azevedo, A.M. Balsa, M. Alves, J. Guimarães

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE.

Introdução: No sentido de melhorar os cuidados prestados aos diabéticos internados, o Serviço de Endocrinologia (SEDN) do CHBV elaborou um protocolo de atuação hospitalar, em vigor desde Março/2014, preconizando a determinação da HbA1c, a introdução precoce de insulina basal em detrimento dos esquemas de insulina em SOS e a suspensão atempada dos antidiabéticos orais.

Objectivo: Avaliar a implementação do protocolo.

Métodos: Estudo retrospectivo. Comparação dos internamentos ocorridos no Serviço de Cirurgia, durante um mês, um ano antes (AP) e um ano após (DP) a implementação do protocolo. AP: 316 internamentos em Maio/2013. DP: 264 internamentos em Maio/2015. Estatística: SPSS20.0.

Resultados: Prevalência diabetes: AP-19,0% ($n = 60$), DP-16,7% ($n = 44$). A idade médios diabéticos era semelhante nos dois grupos (AP-73,2 \pm 11,6; DP:72,5 \pm 11,5 anos), mas superior à total dos internamentos ($p < 0,05$). Sexo: AP-56,6%M, DP-68,2%M. Tipo de diabetes: DM2 em 93,3% AP e 100% DP. Proveniência: serviço de urgência em 71,7% (AP) vs 75,0% (DP). A maioria foi admitido por patologia sistema digestivo (AP-46,6%; DP-47,7%). O pé diabético foi motivo de admissão em 8,3% internamentos AP vs 9,1% DP. A % de doentes insulinizados no domicílio era inferior no grupo DP (AP-38,3%, DP-25%) estando a maioria medicado só com antidiabéticos orais (AP-53,3%, DP-70,5%). O nº de pedidos de colaboração ao SEDN diminuiu (AP-4, DP-7) e o nº de determinações HbA1c aumentou (AP-10,0%, DP-15,9%), embora sem significado estatístico. Não se verificaram diferenças na terapêutica oferecida no internamento. A maioria foi tratada com insulina subcutânea, sendo o esquema de insulina rápida "sliding scale" o mais adotado (AP-55,0%, DP-61,4%). Verificou-se uma diminuição não significativa do uso de insulina basal (AP-30% vs DP-22,7%, $p = 0,409$). A duração média de internamento foi semelhante (AP-11,2 \pm 15, DP-10,6 \pm 11,1 dias) tal como a taxa de reinternamentos (AP-20%, DP-9,1%) e de mortalidade (AP-8,33%, DP-9,09%).

Conclusão: Desde a existência do protocolo, verifica-se um aumento do número de determinações de HbA1c e uma redução dos pedidos de colaboração, que sugerem maior autonomia na abordagem do doente diabético internado. Contudo, não se verificam diferenças no tratamento oferecido, mantendo-se o uso do "sliding scale" sem cobertura basal. Não se verificaram melhorias nos indicadores esperados (demora média internamento, taxa de reinternamento, taxa de mortalidade).

CO59. INTERNAMENTO POR DESCOMPENSAÇÃO DIABÉTICA – HAVERÁ AINDA LUGAR PARA INTERNAMENTOS ELECTIVOS?

C. Tavares Bello, R. Capitão, F. Sousa Santos, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Egas Moniz.

Introdução: A prevalência crescente da Diabetes Mellitus (DM) e o envelhecimento da população com fragilidade e menor apoio social favorecem um crescente número de internamentos hospitalares por descompensações metabólicas da DM. Nos internamentos, são reforçados os ensinos e otimizada terapêutica médica sob a constante ameaça de infeções hospitalares. Retrata-se a realidade do impacto dos internamentos hospitalares no controlo metabólico de doentes diabéticos.

Métodos: Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo. Foram avaliados dados clínico-analíticos dos doentes diabéticos internados no Serviço de Endocrinologia de um Hospital Central de 2012 a 2014 com um seguimento mínimo pós-alta de 1 ano. Foram divididos em 2 grupos consoante impacto na HbA1c, e analisaram-se variáveis possivelmente envolvidas. Utilizaram-se métodos estatísticos descritivos e os resultados são apresentados em média e desvio padrão.

Resultados: Foram analisados 114 doentes com uma idade média 61,5 anos, 63,2% do género feminino, totalizando 140 internamentos. Comorbilidades: Hipertensão arterial (71%), Dislipidemia (69%), Obesidade (33%). Em 17,5% havia dependência de terceiros nas actividades da vida diária. A duração média de internamento foi de 9,6 dias e 40,7% foram internados pela urgência. A HbA1c média à admissão foi de 10,9%. 43,6% das descompensações foram por incumprimento terapêutico. Factores associados a benefício com o internamento incluíram: diagnóstico inaugural e níveis de HbA1c ($p < 0,001$), glicémia à entrada ($p 0,001$), triglicéridos ($p 0,018$), menor duração da DM ($p 0,049$) e menor creatinina basal ($p 0,038$). Os internamentos electivos condicionaram menor impacto na HbA1c mas uma igual proporção de beneficiados, estando uma maior duração de DM, reinternamentos progressos por DM e menores doses de insulina associados a menor benefício.

Conclusão: O internamento por DM descompensada é por vezes imprescindível, estando na maioria dos casos associado a benefícios a longo prazo. No entanto, nos internamentos electivos exige-se uma criteriosa selecção atendendo ao limitado benefício verificado.

CO60. ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NA DIABETES TIPO MODY

S.C. Oliveira, C. Neves, C. Esteves, D. Pignatelli, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) tem uma prevalência de 1-5% na população diabética, estando, com frequência, indevidamente classificada como DM1 ou DM2. Engloba um grupo heterogéneo de doenças monogénicas que se caracteriza por disfunção da célula β , início em idades jovens, hereditariedade autossómica dominante, sem autoimunidade e sem cetose. O diagnóstico precoce permite a optimização do tratamento, definição do prognóstico e aconselhamento genético dos familiares.

Objectivo: Caracterizar os parâmetros que permitem o diagnóstico de MODY.

Métodos: Foram estudados 9 casos em 3 gerações sucessivas de uma família de 12 elementos, com avaliação da idade de diagnóstico, distribuição por sexo, manifestações clínicas, terapêutica inicial e

necessidade subsequente de insulina. Analisámos os níveis de glicose, HbA1c, peptídeo-C, presença de cetose e anticorpos anti-célula β . A análise de biologia molecular para detecção de mutações MODY foi efectuada no Institut de Biologie de Lille, Philippe Froguel.

Resultados: A idade no diagnóstico foi de $26,1 \pm 8,2$ anos (16-38 anos), 67% mulheres, com uma duração de doença de $12,7 \pm 10,6$ anos. Os níveis de glicose eram de 200 ± 48 mg/dL, com HbA1c de $8,5 \pm 1,5\%$. Todos apresentavam glicosúria. Quatro (44,4%) doentes tinham nefropatia, com taxa de excreção de albumina de 215 ± 48 μ g/min; 6 (66,7%) tinham retinopatia não-proliferativa. Os níveis de peptídeo-C foram de $2,5 \pm 1,1$ ng/ml. A pesquisa de anticorpos anti-célula β foi negativa em todos os doentes e nenhum apresentava cetose (ausência de cetonúria e β -hidroxibutirato indoseável). O estudo genético revelou uma mutação no exão 6 (stop mutation Ser 371 OCH) do gene HNF-1 α (MODY3). Apenas 2 (22,2%) doentes, com diagnóstico aos 16 e 19 anos, necessitaram de terapêutica com insulina, aos 32 e 25 anos respectivamente. Os restantes 7 (77,8%) doentes mantiveram-se medicados com glibenclamida (2,5-15 mg/dia).

Conclusão: O quadro clínico de hiperglicemia sem cetose, ausência de anticorpos anti-célula β e os níveis de peptídeo-C permitem excluir DM1. Os testes genéticos permitiram confirmar mutações no gene HNF-1 α e orientar o tratamento de acordo com a evolução clínica.

CO61. RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO TIROIDEIA E PERFIL LIPÍDICO EM DOENTES DIABÉTES MELLITUS TIPO 2

F. Sousa Santos, C. Roque, C. Bello, R. Capitão, R. Ferreira, J. Sequeira Duarte, C. Gouveia, C. Vasconcelos

Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz.

Introdução: A disfunção tiroideia pode afectar vários factores de risco cardiovascular, incluindo o perfil lipídico. Tem sido encontrada uma relação entre valores mais elevados de TSH mesmo em doentes eutiroideos e perfil lipídico alterado em estudos populacionais, ainda que inconsistentemente. Neste trabalho pretendeu-se verificar esta possível associação em doentes com particular perfil de risco cardiovascular – diabéticos tipo 2.

Métodos: Estudo retrospectivo, baseado em registos de consulta de Endocrinologia de doentes diabéticos tipo 2, entre 2008-2015. Foram excluídos doentes com disfunção tiroideia, com creatininemia superior a 1,2 mg/dL ou sob terapêutica com levotiroxina, amiodarona, fibratos ou estatinas. A amostra foi dividida em dois grupos por TSH: superior ou inferior a 2 uIU/mL. Aplicaram-se métodos estatísticos descritivos, correlações de Pearson e teste t de Student em variáveis contínuas para avaliar diferenças entre grupos.

Resultados: Avaliaram-se 222 doentes (332 observações), 59% do sexo feminino, com idade média de 60,6 anos e IMC de 32,9 kg/m². Como comorbilidades, 77,3% tinham dislipidemia e 71,3% obesidade. No grupo com TSH maior verificou-se, triglicéridos (e HbA1c) mais elevados e restantes parâmetros lipídicos mais baixos, no entanto sem atingir significância estatística. Foi encontrada correlação entre TSH e idade ($p = 0,002$) e correlação negativa entre T4 livre e HDL ($p = 0,005$) mesmo quando ajustada para sexo, idade, IMC e HbA1c.

Conclusão: Nesta amostra de doentes eutiroideos diabéticos não confirmámos um perfil lipídico mais desfavorável com valores de TSH superiores. Parece-nos, pois, que na população diabética a fisiopatologia associada ao perfil lipídico menos favorável estará pouco relacionada com o eixo hipófise-tiroideia. Ainda assim, a relação encontrada entre T4 livre e o colesterol HDL está por esclarecer. A interferência farmacológica, o desenho retrospectivo e a dimensão da amostra são importantes limitações deste trabalho, podendo contribuir para as diferenças encontradas.

CO62. DEVELOPMENT OF A BIOARTIFICIAL PANCREAS TO CONTROL GLYCEMIC PROFILE IN TYPE 2 DIABETES: EXTRACELLULAR MATRIX ENRICHED ALGINATE HYDROGELS FOR BETA CELL ENCAPSULATION

J. Crisóstomo¹, A. Pereira¹, C. Barrias², R. Seica¹

¹Laboratório de Fisiologia-IBILI, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. ²Instituto de Engenharia Biomédica-INEB, Universidade do Porto.

Diabetes is a chronic disease leading to high rates of mortality and morbidity, requiring the urgent development of a reliable and safe source of insulin production. Creating a bio-artificial pancreas allows the beta cells' protection from the host through an immuno-isolative membrane that enables adequate transport of oxygen, nutrients, and secreted hormones. Alginate, the most used polymer for such applications, can be functionalized with bio-functional moieties, modulating its biological activity to the desired application. Creating a niche mimicking the beta-cell interactions within its native environment will improve long-term survival and function of transplanted cells. In vitro, we demonstrated the enhancement of INS-1E beta-cells functioning when encapsulated in alginate enriched with tripeptide Arg-Gly-Asp (RGD), found in multiple extracellular matrix proteins. This work aims to evaluate the outcome of the implantation of INS-1E beta-cells encapsulated in alginate-RGD 3D model, in a type 2 diabetic animal model, the Goto-Kakizaki rats (GK). Ultra-pure sodium alginate was used to synthesize of RGD-alginate. RGD was grafted using carbodiimide chemistry. 5×10^6 INS-1E beta-cells/mL were encapsulated in 2% alginate spheres and implanted subcutaneously in GK rats (GKi). Empty vehicle spheres were used as control (GKv). GK and Wistar rats served as a diabetic (GKc) and healthy (Wc) control groups. Blood glucose levels were measured during 21 days. An intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) was performed at day 7 and fasting blood were collected for biochemical analyses and measurement of insulin levels at day 21. Implant and adjacent tissues were collected and fixed to histological analyses. GKi rats showed improved glycemic profile during the whole experimental period. When submitted to PTGTT, GKi decreased glycaemia at 2 hours after glucose injection. Fasting insulin levels were similar across groups, whereas in GKi HOMA was diminished and QUICKI was higher. The histological analysis demonstrated a normal inflammatory response to the implant. Delimiting the implant, we observed a collagen membrane with many micro-vessels. Our observations in type 2 diabetic rats indicate that beta-cell replacement, within alginate 3D model enriched with RGD adhesion peptide, can result in a proper glucose control during the 21 days follow-up period.

HIPÓFISE

CO42. PREVALÊNCIA DE DEFEITOS GENÉTICOS EM DOENTES COM HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO IDIOPÁTICO

C.I. Gonçalves, S. Socorro, M.C. Lemos

Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã.

O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) é definido pela falência completa ou parcial do desenvolvimento pubertário devido à deficiente secreção de gonadotrofinas (FSH e LH), na ausência de qualquer causa orgânica hipotalâmico-pituitária. As formas congénitas do HHI incluem a síndrome de Kallmann (SK) e HHI sem defeitos olfativos (HHI normósico). O objetivo deste trabalho foi

determinar a prevalência de mutações genéticas num grupo de doentes com HHI. Foram estudados 50 doentes com HHI através da sequenciação dos genes KAL1, FGFR1, FGF8, CHD7, PROK2, PROKR2, KISS1R, TAC3, TACR3, GNRH1 e GNRHR. As consequências funcionais das mutações foram previstas por análises estruturais e de conservação *in silico*. Identificaram-se 43 variantes consideradas patogénicas (das quais 18 nunca foram descritas) em 30 (60%) dos 50 pacientes estudados. A frequência das variantes patogénicas em cada um dos genes estudados foi: KAL1 (7%), FGFR1 (25,6%), FGF8 (2,3%), CHD7 (39,5%), PROK2 (2,3%), PROKR2 (11,6%), KISS1R (2,3%) e GNRHR (9,3%). Em sete famílias detetaram-se casos de oligogenia. As análises *in silico* revelaram um papel crítico das mutações na atividade das proteínas codificadas. Não foi observada uma clara relação genótipo/fenótipo, contudo, verificou-se que, mutações no gene KAL1 podem ocorrer em pacientes com malformações renais e mutações no FGFR1 e CHD7 podem estar associadas a surdez. Em suma, foi encontrada uma prevalência de 60% de mutações em casos de SK e de HHI normósmico. Identificaram-se 18 novas mutações patogénicas em diferentes genes, ampliando o espectro de mutações associadas ao HHI. Confirmou-se ainda, o caráter oligogénico que explica casos de penetrância incompleta e de expressividade variável presentes em algumas famílias e que revela a complexidade da hereditariedade destas patologias.

CO43. CRANIOFARINGEOMAS – 35 ANOS DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DE UM HOSPITAL CENTRAL

D. Oliveira, I. Paiva, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, D. Martins, A. Lages, M. Ventura, S. Paiva, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

O craniofaringeoma é um tumor raro da região selar e suprasselar, de origem epitelial, com taxa de sobrevivência elevada, mas de recorrência frequente. Apresenta-se uma revisão da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e evolução do grupo de doentes com diagnóstico de craniofaringeoma seguidos num serviço de Endocrinologia entre 1980 e 2015. A amostra obtida foi de 40 doentes, 50% do género feminino e 50% do género masculino. A média de idades na altura do diagnóstico foi de 35,6 anos (mínimo 6, máximo 70 anos). No que respeita às manifestações clínicas, as alterações visuais foram referidas em 77,5% (n = 31) e as cefaleias em 72,5% (n = 29). O método imagiológico que mais frequentemente conduziu à deteção da lesão foi a TC (55,0%); a maioria dos tumores apresentava simultaneamente localização suprasselar e intrasselar, com componente quístico relatado em 89,7% dos casos e calcificações em 47,5%. A abordagem cirúrgica inicial foi transcraniana em 74,4% dos casos, transfenoidal nos restantes. Dos estudos neuropatológicos disponíveis (n = 29), 79,3% revelaram craniofaringeoma do tipo adamantinomatoso e 20,7% papilar. Ao longo do seguimento, o número médio de intervenções neurocirúrgicas para excisão/redução do volume tumoral a que cada doente foi submetido foi de 2,03 (mínimo 1, máximo 7 intervenções). Oito doentes realizaram radioterapia. Na última avaliação imagiológica, 47,5% dos doentes apresentava resíduo tumoral. Detetou-se pan-hipopituitarismo em 6 doentes no pré-operatório e em 23 no seguimento; os défices hormonais isolados também foram mais frequentes no pós-operatório. Verificou-se aumento ponderal em 83,9% dos doentes (desde o diagnóstico até à última consulta), com um IMC médio na altura do diagnóstico de 25,7 Kg/m² e de 32,2 Kg/m² no último registo. Houve também aumento da incidência de diabetes mellitus, HTA e dislipidemia.

Apesar da evolução da técnica neurocirúrgica e da possibilidade de radioterapia, os craniofaringeomas continuam a apresentar elevadas taxas de recorrência e condicionam morbilidade significativa.

CO44. CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DE 202 CASOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMONA DE CRESCIMENTO

E. Coutinho, M.C. Lemos

Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã.

Introdução: A deficiência de hormona de crescimento (DHC) é uma causa de baixa estatura e pode ocorrer de forma isolada (DIHC) ou combinada com deficiência de outras hormonas hipofisárias (DCHH). As causas podem ser adquiridas ou genéticas. Muitos dos casos de origem genética são erradamente classificados como idiopáticos. Estão descritas mutações germinativas em genes que regulam a secreção e ação da hormona de crescimento, e em fatores de transcrição que são expressos durante a diferenciação e desenvolvimento da hipófise. Este estudo pretendeu identificar mutações genéticas num grupo de doentes com DIHC e DCHH.

Métodos: 202 doentes Portugueses com atraso de crescimento por DHC (88 DIHC e 114 DCHH) foram recrutados no âmbito de um estudo multicêntrico envolvendo serviços e unidades de endocrinologia nacionais. O DNA genómico foi extraído a partir dos leucócitos dos doentes. Os genes que codificam fatores de transcrição hipofisários (PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, SOX2, SOX3, GLI2) e os genes que regulam a secreção da hormona de crescimento (GH1 e GHRHR) foram sequenciados pelo método de Sanger para identificação molecular de variantes genéticas. A análise funcional das variantes encontradas foi feita *in silico*.

Resultados: Foram identificadas mutações em 14,8% dos casos de DIHC e em 38,5% dos casos de DCHH. Neste grupo, o gene PROP1 foi o mais frequentemente alterado (26,3%) sendo que a mutação mais frequente neste gene foi uma deleção de 2 nucleótidos (c.301-302delAG). Identificámos 8 variantes novas nos doentes com DIHC e 5 nos doentes com DCHH.

Conclusão: Confirmámos a origem genética da patologia em 28,2% dos casos de DHC (14,8% das DIHC e 38,5% das DCHH) e verificámos que na população Portuguesa, a mutação c.301-302delAG do gene PROP1 é a mutação mais frequente em casos de hipopituitarismo. Os resultados poderão contribuir para um melhor conhecimento da etiopatogenia da DHC.

CO45. UM CASO DE TIREOTROPINOMA CO-PRODUTOR DE FSH

D. Barbosa, C. Faria, E. Nobre, J. Miguéns, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, CHLN-Hospital de Santa Maria.

Introdução: Os tireotropinomas são tumores da hipófise raros, representando 0,5-1,0% de todos os tumores da hipófise. Em 25% dos casos há produção autónoma de uma segunda hormona hipofisária, tornando estes casos clinicamente mais complexos. Existem apenas 2 casos reportados de tireotropinomas produtores concomitantemente de TSH e FSH.

Caso clínico: Doente de 46 anos, leucodérmica, referenciada à consulta de endocrinologia por bócio, diagnosticado há 10 anos, em eutiroidismo clínico e analítico na primeira avaliação. A ecografia tiroideia mostrou aspectos compatíveis com bócio multinodular, com maior nódulo de 28 mm. Em avaliações analíticas subsequentes, verificou-se um aumento progressivo dos valores de T4 livre (1,79 → 1,83 → 1,97 → 2,10 ng/dL; normal 0,8-1,76) sem supressão expectável da TSH (3,50 → 3,30 → 3,52 → 3,90 uU/mL; normal 0,55-4,78), mantendo-se em eutiroidismo clínico. O restante perfil hipofisário não apresentava alterações. Considerou-se o diagnóstico de tireotropinoma vs síndrome de resistência às

hormonas tiroideias. Realizou prova da TRH que foi inconclusiva; a alfa-subunidade sérica encontrava-se elevada (4,5 UI/L, normal < 3,0). Não se verificaram anormalidades na genotipagem do receptor beta da hormona tiroideia. A RMN hipofisária revelou um macroadenoma com cerca de 17 mm. A doente foi submetida a ressecção transfenoidal da lesão. A histologia confirmou tratar-se de um adenoma hipofisário, e a imuno-histoquímica mostrou positividade para TSH e FSH. Após a cirurgia a doente normalizou a função tiroideia (T4 livre 1,23 ng/dL; TSH 0,96 uU/mL).

Conclusão: Este caso de tireotropinoma produtor de TSH e FSH é raro, primeiro pelo perfil imuno-histoquímico incomum e de significado clínico ainda desconhecido, e segundo pela sua apresentação subtil, quer clínica quer analítica, que demonstra a importância de excluir este diagnóstico na presença de uma elevação da T4 livre sem supressão associada da TSH, com o intuito de evitar a progressão e o diagnóstico tardio desta patologia rara.

CO46. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DA ACROMEGALIA – ESTUDO RETROSPECTIVO

T. Nunes da Silva, H.V. Luiz, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta.

Introdução: O adenoma produtor de GH é o segundo adenoma hipofisário secretor mais frequente. O tratamento envolve diversas opções com eficácia variável dependendo de factores clínicos e biológicos.

Objectivo: Avaliar na população de doentes com Acromegalia do Hospital Garcia de Orta(HGO) as características clínicas, a sequência das opções terapêuticas e respectiva eficácia

Métodos: Estudo retrospectivo e observacional dos casos de Acromegalia seguidos no HGO.

Resultados: Dos 30 casos incluídos, 13 (43%) eram do sexo feminino e a idade mediana de diagnóstico foi de 47 anos. Observou-se um atraso mediano de 6,5 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico. As manifestações iniciais mais frequentes foram o crescimento de extremidades e face em 15 casos (60%), achado incidental em 6 (24%) e alterações visuais em 2 (8%). Na primeira consulta 25 (86%) apresentavam dismorfia facial, 14 (70%) sudorese excessiva, 19 (63%) aumento das extremidades e 10 (34,5%) cefaleias. Foram diagnosticados 11 (50%) défices hipofisários predominando o défice de gonadotrofinas isolado -8 (73%). Laboratorialmente a mediana da GH foi de 11,7 (< 5) µg/L e o do IGF-1 de 2,4 vezes o limite do ensaio. A hiperprolactinemia esteve presente em 7 (35%). A RMN detetou macroadenomas em 22 (76%), invasão do seio cavernoso em 6(30%) e compressão do quiasma em 5 (20%). A imuno-histoquímica revelou marcação combinada (GH e prolactina) em 11 (55%). No total, 8 (32%) dos casos foram submetidos apenas a cirurgia; 13 (52%) fizeram cirurgia e terapêutica médica e os restantes foram submetidos a cirurgia, terapêutica médica e radioterapia. A terapêutica inicial foi cirúrgica em 24 casos (88,9%) e com análogos da somatostatina em 3 (11,1%). Apenas 7 casos submetidos a cirurgia inicial obtiveram controlo da doença. Com a segunda intervenção terapêutica (análogos da somatostatina, cirurgia e agonistas dopamina) obteve-se o controlo da doença em 1 caso. Considerando os fatores de resposta à terapêutica, observou-se uma tendência para menores taxas de cura em macroadenomas (26 vs 40%, p = 0,46). Nestes, a existência de imunomarcação combinada associou-se a menores taxas de cura (25 vs 66%, p = 0,49).

Conclusão: Esta série realça a longa latência de diagnóstico, as múltiplas co-morbilidades locais e sistémicas e a heterogeneidade/dificuldade na resposta à terapêutica.

CO47. CATETERISMO DOS SEIOS PETROSOS INFERIORES NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDENTE

L. Ferreira¹, S. Teixeira¹, C. Amaral¹, M.T. Pereira¹, S. Garrido¹, R. Almeida¹, A. Amado¹, V. Alves², J. Xavier², I. Ribeiro³, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Neuroradiologia; ³Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O cateterismo dos seios petrosos inferiores (CSPI) é o método de eleição no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing (SC) ACTH-dependente. Pode também ser útil na localização do adenoma hipofisário.

Objectivo: Avaliar a sensibilidade e especificidade do CSPI no diagnóstico da Doença Cushing (DC) e secreção ectópica de ACTH (SEA) e a precisão na localização do adenoma hipofisário.

Métodos: Estudo retrospectivo, com análise dos doentes submetidos a CSPI entre 2000 e 2015. O diagnóstico de DC foi sugerido perante um ratio ACTH central/periférico basal > 2 e/ou após administração de CRH > 3 e considerado sugestivo de lateralização um ratio interseios > 1,4.

Resultados: Avaliados 40 doentes, 75% do sexo feminino, com idade média ao diagnóstico de 43,117 anos. O CSPI foi realizado com sucesso em 36 (90%) indivíduos e em 3 (7,5%) ocorreram complicações. O CSPI foi sugestivo de DC em 34 (94,4%) doentes e SEA em 2 (5,6%). A DC foi comprovada em 25 doentes, submetidos a hipofisectomia e com imunohistoquímica positiva para ACTH (68%) e/ou cura após cirurgia (42%); em 2 doentes foram confirmados tumores ectópicos secretores de ACTH. Utilizando o ratio basal, a sensibilidade e especificidade do CSPI foram 97,2% e 100% para diagnóstico de DC e 100% e 97,2% para SEA. Usando o ratio após CRH, a sensibilidade e especificidade foram 100% para ambos os diagnósticos. Na DC, o ratio interseios basal e após CRH sugeriu lateralização em 91,2% e 100% dos doentes, respetivamente e com base na localização intraoperatória e histologia previu corretamente a lateralização em 71,4% dos casos. O CSPI e a imagem foram concordantes na lateralização em 20/24 indivíduos. Nos casos de discordância, a localização intraoperatória foi coincidente com o CSPI em 67%.

Conclusão: A elevada sensibilidade e especificidade do CPSI no diagnóstico da DC e SEA associada ao baixo número de complicações, suporta este método como padrão no diagnóstico diferencial do SC ACTH-dependente.

CO48. ACROMEGALIA – 15 ANOS EM RETROSPECTIVA

A.M. Monteiro¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Consulta de Grupo Hipófise, Hospital de Braga.

Introdução: A acromegalia é uma doença crónica rara que se associa a um aumento da morbidade e mortalidade. Apesar da melhoria nas últimas décadas, o diagnóstico é muitas vezes tardio e uma percentagem significativa de doentes não alcançam o controlo da doença.

Objectivo: Avaliação dos dados clínicos, das modalidades terapêuticas utilizadas, das comorbilidades associadas e determinação de prevalência de remissão de acromegalia.

Métodos: Estudo observacional, analítico e retrospectivo dos doentes seguidos em consulta com diagnóstico de acromegalia até 2014. Análise estatística: software SPSS™ v20. Significância estatística: p < 0,05.

Resultados: A amostra incluiu 59 doentes, dos quais 66,1% (n = 39) eram mulheres. A idade média ao diagnóstico foi 47,0 ± 14,6 anos e o tempo médio de seguimento foi 9,05 ± 5,0 anos. A maioria dos doentes foi referenciada por estigmas acromegálicos (52,5%; n = 31), com uma

mediana de atraso do diagnóstico de 4,0 anos (P25 2,0; p75 8,0). Ao diagnóstico, os valores medianos de GH e de IGF-1 foram, respetivamente, 10,7 ng/mL (P25 4,2; p75 42,8) e 635,0 ng/mL (P25 566,0; p75 798,0). A maioria dos doentes apresentava macroadenomas (78,2%; n = 43), tendo sido demonstrada a existência de uma correlação positiva entre o valor de GH inicial e o tamanho do adenoma ($r = 0,5$; $p = 0,02$). Verificou-se uma prevalência de 33,3% (n = 18) de alterações campimétricas visuais, de 28,7% (n = 16) de défices hipofisários e 21,8% (n = 12) de co-secreção hormonal. A cirurgia foi o tratamento inicial em 74,6% (n = 44) dos doentes. As comorbilidades mais frequentes foram a dislipidemia (66,7%; n = 32), a hipertensão arterial (59,3%; n = 35) e a polipose cólica (55,8%; n = 24). Em 2014, 47,8% (n = 22) e 41,9% (n = 18) dos doentes que mantinham seguimento (n = 51) apresentavam, respetivamente, valores de IGF-1 dentro da normalidade e de GH < 1 ng/mL. A maioria (63,0%; n = 29) apresentava pelo menos um dos critérios.

Conclusão: Os nossos resultados confirmam a necessidade de avaliação e monitorização a longo prazo destes doentes, quer pela dificuldade em atingir o controlo da doença quer pela prevalência significativa das comorbilidades associadas.

SUPRA-RENAL E TUMORES NEURO-ENDÓCRINOS

CO63. ELEVADA PREVALÊNCIA DE TUMORES GERMINAIS EM FEOCROMOCITOMAS COM DOSEAMENTOS NORMAIS DE METANEFRINAS URINÁRIAS

J. Nunes e Silva, S. Prazeres, R. Domingues, A.P. Font, V. Leite

Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas. Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica, IPOLFG. UIPM, IPOLFG. Serviço de Endocrinologia, IPOLFG.

Introdução: Os feocromocitomas são tumores provenientes das células cromafins adreno-medulares que habitualmente produzem catecolaminas. Raramente estes tumores não são secretores. Na avaliação de uma suspeita de feocromocitoma as orientações recomendam o doseamento de metanefrinas urinárias ou plasmáticas.

Objectivo: Avaliar a prevalência de feocromocitomas bioquimicamente não secretores e as suas diferenças.

Métodos: Pesquisou-se todos os doentes com doseamentos de metanefrinas efectuados no IPOLFG desde 1999 (altura em que está informatizada a Patologia Clínica). Foram incluídos todos aqueles que tinham realizado suprarrenalectomia nesta instituição com histologia de feocromocitoma. As metanefrinas urinárias foram doseadas segundo método cromatográfico espectrofotométrico (Pisano).

Resultados: Foram analisados 2.336 resultados de metanefrinas urinárias. Foram excluídos 190 resultados por serem de doentes provenientes do exterior à instituição e que por isso não poderem ser correlacionados clinicamente. Os 2.146 resultados correspondiam a 1.211 doentes, com 37 feocromocitomas analisados. Foram excluídos 13 casos de feocromocitoma por apresentarem apenas doseamentos de metanefrinas após a cirurgia. Dos 24 doentes, 8 tiveram valores normais. Destes, após reavaliação analítica, 3 apresentaram valores positivos (1 com tumor 0,9 cm e 2 ≥ 3 cm), 1 tinha valores positivos no diagnóstico, apresentando um valor normal quando estava a fazer terapêutica com metiltirosina e fenoxibenzamina, 4 doentes apresentaram sempre valores negativos: dois com mutação SDHB (tumores > 3 cm), um com mutação SDHC (12 cm) e outro com MEN2a (1,8 cm). Todos os doentes com resultados negativos tinham doseamento de ácido vanil-mandélico também negativo.

Conclusão: Os autores defendem que os feocromocitomas podem apresentar valores normais quando têm diâmetros inferiores a 2 cm ou quando possuem mutações que possam interferir com a secreção de catecolaminas (nomeadamente SDHB). O nosso estudo revela a ne-

cessidade de repetição de doseamentos de metanefrinas, para exclusão de feocromocitoma, na presença imagiológica de um tumor da suprarrenal, quando o doseamento inicial é negativo.

CO64. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

D. Martins, C. Moreno, C. Baptista, I. Paiva, D. Guelho, N. Vicente, L.M. Cardoso, D. Oliveira, A. Lages, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC-HUC, EPE.

Introdução: O hiperaldosteronismo primário (HAP) constitui a principal etiologia de HTA secundária, com prevalência estimada entre 6-20% na HTA resistente. É importante a suspeita clínica, sobretudo se relação aldosterona/renina > 25, sendo o diagnóstico dependente de provas confirmatórias, nomeadamente prova de infusão salina (IST).

Objectivo: Caracterizar uma coorte de doentes com suspeita de HAP, identificados entre 2010 e 2015, avaliando critérios de diagnóstico e resposta ao tratamento.

Métodos: Avaliação retrospectiva de 44 doentes com suspeita de HAP.

Resultados: Dezasseis dos 44 doentes apresentavam resultados hormonais compatíveis com o diagnóstico: 9 homens, 7 mulheres; mediana de idades 60,50 \pm 9,75 anos. Apresentação inicial: HTA resistente (n = 9), incidentaloma suprarrenal (n = 6) e hipocaliemia (n = 1). Imagiologicamente, 14 doentes apresentavam nódulos SR (dimensões 1,44 \pm 0,88 cm): 12 com nódulos unilaterais e 2 bilaterais. Relação aldosterona/renina > 25 em 14 doentes. Sete doentes com renina sérica marcadamente reduzida e aldosterona aumentada (127,00 \pm 165,83 pg/mL); restantes 9 apresentaram confirmação com IST (aldosterona > 10 ng/mL). Aldosterona sérica pós-IST (158 \pm 59,1 pg/mL) não diferiu significativamente da aldosterona inicial ($p = 0,074$) e da relação aldosterona/renina ($p = 0,657$). Oito doentes submetidos a suprarrenalectomia laparoscópica; anatomia patológica: adenoma do córtex SR (n = 7) e hiperplasia glandular (n = 1). Destes, 4 mantiveram terapêutica médica (redução de anti-hipertensores). Oito doentes mantiveram terapêutica médica (otimizada) por apresentarem lesões bilaterais (n = 2), ausência de condições cirúrgicas (n = 1) ou recusa de intervenção (n = 5). Follow-up aos 6 meses: redução significativa da TA sistólica (143,00 \pm 17,15 vs 133,00 \pm 13,37 mmHg; $p = 0,008$) e do número de anti-hipertensores necessários (2,00 \pm 0,85 vs 0,50 \pm 1,26; $p = 0,004$); também diferença significativa de TAs quando comparados doentes tratados cirurgicamente e doentes apenas sob terapêutica médica (120 \pm 13,22 vs 140 \pm 7,36 mmHg; $p = 0,021$).

Conclusão: Apesar da reduzida amostra, poderemos questionar o benefício da prova confirmatória, sobretudo se a aldosterona na IST não diferir significativamente do resultado basal. No seguimento verificou-se redução do número de anti-hipertensores para controlo, e redução global de TAs, significativamente inferior nos doentes tratados cirurgicamente.

CO65. DIRECT RELATION BETWEEN CRH AND DHEAS LEVELS IN LOW ANXIETY SUBJECTS

S. do Vale^{1,2,3}, J. Martin Martins¹, L. Selinger^{2,3}, M. Bicho⁴, I. do Carmo¹, C. Escera^{2,3}

¹Endocrinology University Clinic, Lisbon Medical School, University of Lisbon. ²Institute for Brain, Cognition and Behavior; ³Cognitive Neuroscience Research Group, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona. ⁴Genetics Laboratory, Lisbon Medical School, University of Lisbon.

Introduction: Although anti-cortisol effects of DHEA and DHEAS have been proposed, these hormones also have central neurostimu-

lant effects. We explored whether DHEAS and DHEA levels are related to peripheral CRH and cortisol levels.

Methods: We studied 60 young healthy young women with normal State-Trait Anxiety levels. Baseline salivary CRH, DHEA, DHEAS and cortisol levels were measured using enzyme-linked immunoassays. Multiple regression analyses were used to explore the relation between endocrine measurements.

Results: DHEA levels were directly related to cortisol ($r = +0.360$, $p = 0.009$, $n = 53$) but not to CRH or DHEAS levels. DHEAS levels were directly related to CRH ($r = +0.378$, $p = 0.005$, $n = 54$) but not to cortisol or DHEA levels. Cortisol levels were not significantly related to CRH or DHEAS levels.

Conclusion: CRH level was not a significant factor of cortisol levels. This is not unexpected since peripheral CRH is not a measure of hypothalamic levels. CRH could eventually stimulate DHEA synthesis through ACTH or another unknown factor contributing to the direct relation between DHEA and cortisol levels. On the other hand, a direct relation between peripheral CRH and DHEAS levels was found, which was independent of cortisol levels, therefore suggesting a relation independent of hypothalamic CRH. Stressful situations are usually accompanied by increased CRH and reduced DHEAS levels. Nevertheless, CRH and DHEAS have both neurostimulant effects and we studied healthy non-stressed subjects.

CO66. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: RESULTADOS DO PRIMEIRO ESTUDO MULTICÊNTRICO PORTUGUÊS REALIZADO PELO GET-SR

V. Fernandes¹, T. Silva², D. Martins³, D. Gonçalves⁴, R. Almeida⁵, A.M. Monteiro¹, C. Neves⁶, H. Simões^{7,8}, P. Marques⁹, F. Alves⁸, M. Lopes Pereira¹ e Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal

¹Hospital de Braga. ²Hospital Garcia de Orta. ³Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. ⁴Centro Hospitalar São João. ⁵Centro Hospitalar do Porto. ⁶Hospital Curry Cabral-Centro Hospitalar de Lisboa Central. ⁷Hospital das Forças Armadas. ⁸Hospital de Egas Moniz-Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. ⁹Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

Introdução: O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a causa mais frequente de hipertensão arterial secundária, associando-se a importantes complicações cardiovasculares. A sua orientação terapêutica constitui frequentemente um desafio clínico.

Objectivo: Caracterizar uma população de doentes com HAP, avaliando apresentação clínica, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e seguimento.

Métodos: Selecionaram-se retrospectivamente os doentes com HAP seguidos em 9 hospitais nacionais. Dos 99 casos selecionados, 36 não apresentavam prova confirmatória tendo sido excluídos.

Resultados: Dos 63 doentes incluídos, 65,1% eram mulheres. A idade média ao diagnóstico foi $52,1 \pm 13,1$ anos. Ao diagnóstico 60,7% manifestavam HTA, 32,8% hipocaliemia, 87,3% estavam sob anti-hipertensores e 22,9% apresentavam HTA resistente. Analiticamente, a mediana do potássio sérico foi 3,2 mmol/L, aldosterona sérica 33,4 ng/dL, atividade da renina plasmática (ARP) 0,2 ng/mL/h e rácio aldosterona/ARP 97,1. Quanto às provas confirmatórias, 91,7% foram submetidos a infusão salina (aldosterona > 10 ng/dL: 84,4%) e 23,7% a prova do captopril (positiva: 85,7%). O estudo imagiológico em 88,9% dos casos realizou-se por TAC, revelou adenoma(s) em 87,3% e hiperplasia em 3,2%. Objetivou-se patologia bilateral em 13,6%. Efetuou-se prova postural em cerca de 1/3 dos doentes, sugestiva de aldosteronoma em 57,9%. Nove doentes realizaram cateterismo das veias supra-renais (1 conclusivo), e 14 cintigrafia com iodo-colesterol (9 com captação unilateral). Adrenalectomia laparoscópica foi opção terapêutica em 28 doentes

(58,3%) e tratamento médico com antagonistas da aldosterona em 20 (41,7%). Os primeiros manifestavam menor duração de HTA (8 vs 14 anos, $p = 0,002$) e tumor de maiores dimensões (1,8 vs 1,5 cm, $p = 0,022$). No seguimento verificou-se uma tendência para maior proporção de doentes sem melhoria da HTA no tratamento médico (29,4% vs 7,4%, $p = 0,089$), não havendo diferenças significativas quanto à suplementação com potássio.

Conclusão: A idade jovem, associada a HTA de difícil controlo e hipocaliemia, deve motivar rastreio de HAP. Doentes com tratamento médico apresentaram tendência para pior controlo tensional comparativamente aos submetidos a adrenalectomia.

CO67. ET/CT-DOTANOC NUMA SERIE DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS - COMPARAÇÃO COM CINTIGRAFIA DOS RECEPTORES DE SOMATOSTATINA E ESTUDOS DE IMAGEM ANATÓMICOS

T. Nunes da Silva¹, J. Santos², H.V. Luiz¹, A.C. Matos¹, J.P. Teixeira³, C. Oliveira⁴, J. Castanheira⁴, H. Duarte³, D. Costa⁴, J. Portugal¹, A.I. Santos²

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Garcia de Orta. ³Serviço de Medicina Nuclear, IPO Porto.

⁴Champalimaud Centre for the Unknown, Fundação Champalimaud.

Introdução: Os tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo de neoplasias que expressam receptores de somatostatina. Esta característica permite a sua detecção funcional através de cintigrafia dos receptores de somatostatina (CRS), a qual, no entanto, apresenta limitações de sensibilidade e resolução espacial. Assim, foram desenvolvidos ligandos com maior afinidade para estes receptores, que permitem a aquisição de imagens PET/CT(PET/CT-DOTANOC). O objectivo deste estudo é comparar a eficácia diagnóstica do PET/CT-DOTANOC com a da CRS e a dos estudos de imagem anatómicos (TC/RMN).

Métodos: Os dados foram recolhidos retrospectivamente. Os exames funcionais foram revistos por um especialista de medicina nuclear. O critério de inclusão foi a presença de um TNE estudado simultaneamente com PET-DOTANOC, CRS e TC/RMN.

Resultados: Foram incluídos 13 casos: 3 TNE jejuno-ileais, 3 TNE pancreáticos, 2 carcinoides do pulmão, 2 síndromes de Cushing ectópicos, 1 paraganglioma maligno, 1 TNE da traqueia e 1 TNE pouco diferenciado. Comparativamente com a TC/RMN, o PET/CT-DOTANOC foi concordante em 4 casos (31%) e não detectou metastases hepáticas e pulmonares em 1 caso (7%). Detectou mais lesões em 8 (62%): em 3 com TC/RMN negativos, o PET/CT-DOTANOC identificou lesões pancreáticas suspeitas (SUVmax 16-20). Nos restantes 5 casos, identificou novas lesões: uma lesão ileal primária, duas lesões peritoneais, um maior número de lesões hepáticas, uma lesão óssea e uma lesão mediastínica à distância. Comparativamente com a CRS, o PET/CT-DOTANOC identificou mais lesões em 3 casos (23%), correspondendo a uma lesão ileal, uma peritoneal e lesões hepáticas e ósseas, não suspeitadas pela CRS. Localizou as lesões de forma mais precisa em 5 casos e não confirmou a suspeita na CRS de lesão abdominal em 2 casos.

Conclusão: Nesta série, o estadiamento metabólico foi superior ao anatómico. O PET/CT-DOTANOC identificou um maior número de lesões (3 lesões previamente ocultas (23%)) e definiu em 5 casos (38%) a localização anatómica de lesões visualizadas pela CRS. No entanto observou-se igualmente em $\pm 23\%$ dos casos captações suspeitas na cabeça do pâncreas sem correspondente morfológico que carecem de esclarecimento. O PET/CT-DOTANOC deve ser considerado como complemento preferencial ao TC/RMN no estadiamento de TNE, comparativamente com a CRS.

CO68. TERAPÊUTICA ECO-ENDOSCÓPICA DE INSULINOMA PANCREÁTICO POR ALCOOLIZAÇÃO: UMA ESTRATÉGIA INCOMUM

A. de Sousa Lages¹, P. Oliveira¹, I. Paiva¹, F. Portela², D. Guelho¹, L. Cardoso¹, N. Vicente¹, D. Martins¹, D. Oliveira¹, M. Ventura¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: Os insulinomas constituem a causa mais frequente de hipoglicémia endógena sendo 90-95% destes benignos. A cirurgia constitui o tratamento de eleição. A terapêutica médica centra-se na utilização de diazóxido, havendo poucas alternativas em doentes com elevado risco cirúrgico.

Caso clínico: Doente género feminino 89 anos, não-diabética, com antecedentes de EAM e AVC com sequelas motoras, portadora de pacemaker e valvulopatia aórtica severa; recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por hipoglicémias de repetição sobretudo no período matinal, com 3 semanas de evolução; sem aumento ponderal associado. Durante internamento manteve múltiplos episódios diários de hipoglicémia sem relação com ingesta alimentar, com necessidade de manter soro glicosado hipertónico em perfusão contínua durante o período noturno e alimentação fracionada durante o período diurno. Do estudo analítico colhido destaca-se glicémia 38 mg/dl (< 55 mg/dl), insulinémia 10 uUI/ml (> 3 uUI/ml) e peptídeo C 1,9 ng/ml (> 0,6 ng/ml); sem outras alterações significativas. A TC abdominal identificou uma formação nodular hipervascular do corpo pancreático com 12 mm sugestiva de insulinoma. Atendendo aos antecedentes e idade que contraindicavam a intervenção cirúrgica, foi iniciada terapêutica com diazóxido até à dose máxima de 75 mg/dia. A ausência de sucesso desta terapêutica relacionou-se com a dificuldade na titulação de dose do fármaco pelo risco de insuficiência cardíaca descompensada. A alcoolização da lesão por eco-endoscopia constituiu uma solução viável, ainda que incomum, de tratamento. Foram injetados 0,6 ml de álcool, com ¾ da área da lesão a passar de hipocogénica a hiperecogénica; sem complicações. No período imediato e até 3 meses após intervenção, não se verificaram novos episódios sintomáticos de hipoglicémia.

Discussão: A alcoolização de insulinomas é uma alternativa terapêutica minimamente invasiva e com baixa taxa de complicações ainda que com experiência limitada. Em doentes de elevado risco, esta pode ser uma das únicas opções exequíveis com resultados clínicos satisfatórios e impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida.

CO69. NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 – ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 5 FAMÍLIAS

M. Ventura, M. Melo, L. Gomes, J. Saraiva, L. Barros, D. Rodrigues, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, D. Martins, D. Oliveira, A. Lages, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) é uma síndrome rara com transmissão autossómica dominante. Envolve sobretudo as paratiróides (90%), o pâncreas (60%) e a hipófise (40%), estando identificadas até ao momento 300 mutações diferentes da linha germinativa.

Objectivo: Caracterizar 14 casos de MEN1 seguidos no Serviço de Endocrinologia do CHUC desde 1990 até outubro de 2015.

Métodos: Recolha de dados dos processos clínicos dos doentes internados no Serviço com diagnóstico confirmado de MEN1.

Resultados: Foram encontrados 14 doentes com mutação MEN1 identificada, agrupados em 5 famílias. Dos indivíduos estudados, 50% eram mulheres, com uma idade média ao diagnóstico de 35,4 ± 14,3 anos. Os doentes foram seguidos em média 11,1 ± 8,8 anos após o diagnóstico, sendo a taxa de sobrevivência de 93%. Em média cada doente apresentou 2,7 ± 1,4 tumores. O hiperparatiroidismo primário esteve presente em 64% dos doentes e foi a primeira manifestação em 43%. Por sua vez, 43% dos doentes apresentaram adenoma hipofisário, tendo sido esta a primeira manifestação em 22% dos casos. O tumor neuroendócrino do pâncreas esteve presente em 43% dos casos (83% não funcionantes) e foi a primeira manifestação em 7%. Os adenomas das suprarrenais surgiram em 50% dos doentes, tendo sido a primeira manifestação em 7%. Foram encontradas 5 mutações distintas: c.1546delC, c.1357C > T, 735del14, c.1A > T e c.637delG. As comorbilidades mais frequentemente observadas foram a litíase renal (43%), a osteoporose/osteopenia (36%) e a hipertensão arterial (21%). Metade dos doentes estudados apresentava evidência de formação nodular pulmonar e em 43% destes confirmou-se o diagnóstico de carcinoma brônquico. Ocorreu metastatização tumoral em 14% dos doentes.

Conclusão: A MEN1 constitui uma entidade rara na qual a suspeição clínica e o conhecimento da síndrome são fundamentais para o seu diagnóstico. A sua deteção precoce é muito importante para melhorar o prognóstico.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Congresso Português de Endocrinologia 2016/67^a Reunião Anual da SPEDM

Coimbra, 28 a 30 de Janeiro de 2016

POSTERS

P001. DOENÇA DE ADDISON POR TUBERCULOSE SUPRA-RENAL: REVISITAR VELHOS AMIGOS

R. Almeida, M. Bertão, M. Meireles, J. La Fuente Carvalho, A. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Medicina Interna; Serviço de Urologia, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: No passado, a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* era a principal causa de insuficiência supra-renal primária (ISP), quase sempre associada a infecção pulmonar. Actualmente, no entanto, a tuberculose tornou-se uma causa rara de ISP nos países desenvolvidos, podendo o seu diagnóstico tornar-se desafiador. Os autores apresentam o caso de uma doente com diagnóstico de ISP secundária a tuberculose supra-renal.

Caso clínico: Mulher de 82 anos, com antecedentes de doença renal crónica estadio 3 NKF, recorreu ao SU com queixas gastrointestinais com cerca de 2 meses de evolução, astenia e perda ponderal significativa desde há cerca de 6 meses. Ao exame físico era evidente uma hiperpigmentação cutânea e gengival, sem outras alterações de relevo. Analiticamente apresentava neutropenia ligeira, hipercalemia, hiponatremia e acidose metabólica hiperclorémica. Foi confirmada a suspeita clínica de insuficiência supra-renal primária crónica, tendo a doente iniciado suplementação com hidrocortisona e fludrocortisona com melhoria clínica e analítica. O TC toraco-abdomino-pélvico e, posteriormente, a RM abdominal revelaram atrofia renal esquerda, hiperplasia da glândula supra-renal direita e lesão expansiva de 3,8 cm na supra-renal esquerda, com características imagiológicas suspeitas de lesão secundária, sem calcificações. Dada a necessidade de esclarecer a natureza da lesão, a doente foi submetida a supra-renalectomia e nefrectomia esquerdas. O estudo anatomo-patológico evidenciou extensas lesões de pielonefrite crónica a nível do parênquima renal, estando o tecido correspondente à glândula supra-renal esquerda totalmente ocupado por abscesso com extensa necrose caseosa central e granulomas tuberculóides, compatível com tuberculose supra-renal.

Discussão: Apesar da diminuição progressiva da incidência de tuberculose nos países desenvolvidos, Portugal manteve-se até 2014 como o único país da Europa Ocidental com mais de 20 novos casos por 100 mil habitantes. Neste sentido, a infecção visceral por *Mycobacterium tuberculosis* deverá estar sempre presente no diagnóstico diferencial de insuficiência supra-renal primária.

P002. NESIDIOLASTOSE DO ADULTO PERSISTENTE APÓS-PANCREATECTOMIA: FOLLOW-UP DE 24 ANOS

R. Almeida, A.P. Santos, J. Teixeira Gomes, B. Lima, C. Bacelar

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A nesidioblastose do adulto é uma entidade rara que tem motivado a publicação de vários case reports, porém raramente são descritos os outcomes a longo prazo. A pancreatectomia distal ou sub-total está indicada nos casos de sintomatologia severa ou refratária à terapêutica médica. Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com nesidioblastose persistente após pancreatectomia mantendo-se sob tratamento médico há 24 anos.

Caso clínico: Mulher atualmente com 81 anos, com diagnóstico de nesidioblastose do tipo difuso estabelecido aos 57 anos (1991), após pancreatectomia corporo-caudal por suspeita de insulinoma. A doente foi submetida a repa pancreatectomia dois anos após a primeira intervenção cirúrgica (1993) por manter refratariedade ao tratamento médico, porém novamente não apresentou critérios de cura. Desde o diagnóstico até à data atual, a doente mantém necessidade de tratamento médico com duas injeções diárias de octreótido. Cinco anos após a pancreatectomia quase total (1998) surgiram pela primeira vez critérios de diabetes mellitus, com autovigilâncias a demonstrar persistência de hipoglicemias. Nos últimos anos de seguimento a doente tem mantido um controlo glicémico instável com hipoglicemias e hiperglicemias e Hba1c a variar entre 6,3% e 9,3%; foram registados dois episódios de hipoglicemia grave sem complicações, ambos durante tentativas de redução da dose de octreótido. Actualmente, aos 81 anos, a doente está medicada com octreótido 70 µg/dia, mantendo instabilidade glicémica, mas apresentando-se clinicamente bem, sem evidência de complicações crónicas da diabetes.

Discussão: O tratamento definitivo da nesidioblastose tipo difuso é difícil impondo um verdadeiro desafio ao endocrinologista. O prognóstico varia de acordo com o tratamento cirúrgico: se a ressecção não for suficientemente ampla, a doença pode persistir; por outro lado, se for demasiado ampla há elevado risco de insuficiência pancreática endócrina e exócrina. O caso apresentado, apesar da persistência da doença e associação da diabetes mellitus, tem mostrado uma boa evolução sem intercorrências major ao longo destes 24 anos de seguimento.

P003. PARAGANGLIOMA FAMILIAR POR MUTAÇÃO DO GENE SDHB – CASO CLÍNICO

C. Neves¹, T. Rego¹, M. Boatini², R. Barata Moura², F. Fonseca¹, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral. ²Serviço de Medicina Interna, Hospital Santa Marta.

Introdução: Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros, com origem em paraganglios simpáticos ou parassimpáticos. Cerca de 1/3 são formas familiares de transmissão autossômica dominante, de pior prognóstico quando por mutação do gene SDHB por maior risco de malignidade.

Caso clínico: Homem, de 33 anos vigiado em Cardiologia por válvula aórtica bicúspide e medicado com Bisoprolol e Olmesartan por HTA de diagnóstico recente. Em Junho e Outubro/2012 episódios súbitos de palpitações, precordialgia, hipersudorese e cefaleia intensa, o primeiro durante prática desportiva e o segundo durante a noite. Recorreu ao serviço de urgência e documentada TA elevada (224-237/113-130 mmHg). Fez coronariografia – normal. O doseamento em urina de 24h revelou metanefrina 212 ug/dia (vr 64-302) e normetanefrina 7.294 ug/dia (162-527). A angio-TC evidenciou glândulas suprarrenais normais, nódulo hipervascular (18 x 16 mm) entre a VCI e o confluente espleno-portal e massa hipervascular (48 x 46 mm) latero-aórtica abaixo dos vasos renais esquerdos. A cintigrafia com MIBG documentou hipercaptação nos 2 lobos abdominais, sem outras localizações. Submetido a laparotomia com ressecção dos 2 tumores, o exame histológico confirmou diagnóstico de paraganglioma sugerindo “provável componente agressivo” do de maiores dimensões. Decorridos 2 anos de follow-up sem medicação mantem-se assintomático, normotenso, com metanefrinas normais e TC cervico-toraco-abdominal sem alterações. O estudo genético revelou mutação germinal c.206G > A no exão 3 do gene SDHB. A mesma mutação foi identificada na mãe, 2 tios e 2 primos, todos saudáveis, estudo bioquímico e imagiológico negativo, mantendo-se assintomáticos, sob vigilância.

Discussão: O paraganglioma multifocal e idade jovem conferem maior probabilidade de doença familiar como confirmado neste caso. O estudo genético é recomendado a todos os doentes com paraganglioma. Acentua-se a necessidade de vigilância nesta família com mutação do gene SDHB. No caso índice, pela possibilidade de recidiva/metastização e nos familiares assintomáticos pela probabilidade de ocorrer doença em 50% dos portadores da mutação.

P004. RECIDIVA DE TUMOR NEUROENDÓCRINO DO RETO COM 6 MM, 14 ANOS APÓS O DIAGNÓSTICO INICIAL – CASO CLÍNICO

R.G. Martins¹, A.T. Cadime², M. Marques³, J. Ribeiro³, H. Ferrão⁴, J. Santos¹, J. Couto¹, T. Martins¹, F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Gastroenterologia; ³Serviço de Oncologia Médica; ⁴Serviço de Cirurgia Geral, Instituto Português de Oncologia de Coimbra FG, EPE.

Introdução: Os tumores neuroendócrinos do reto são achados relativamente frequentes em colonoscópias de rotina, constituindo 25% de todos os tumores neuroendócrinos do tubo digestivo, com incidência crescente. Constituem fatores preditivos de metastização, tamanho superior a 1cm, índice proliferativo elevado, invasão da camada muscular ou linfovascular. Na ausência destes critérios, alguns autores defendem a ausência de necessidade de seguimento a longo prazo.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, com 69 anos, submetida a polipectomia endoscópica de pólipos sessil do reto com 6 mm, em 2001. O estudo histológico mostrou “mucosa de intestino grosso

de configuração nodular à custa de expansão da submucosa pela presença de estruturas de carinoide, muito alteradas por fenómenos de fulguração”, índice proliferativo não determinado. A doente foi mantida em vigilância clínica, endoscópica e imagiológica, sem evidência de recidiva. Em 2015, realizou RMN abdominal (dez meses após cirurgia de tumor mucinoso intrapancreático, diagnosticado durante o seguimento da neoplasia do reto) que identificou múltiplos nódulos hepáticos compatíveis com metastização. A biópsia hepática confirmou tratar-se de doença metastática por neoplasia neuroendócrina, Ki67 = 20%. O estudo hormonal demonstrou apenas elevação da Cromogranina A; a PET/CT com 68Ga-DOTANOC revelou metastização hepática e lesões malignas perirretais posteriores (prováveis implantes). Iniciou Octreotido LAR® e, posteriormente, em associação, quimioterapia com capecitabina e temozolamida por resposta parcial ao Octreotido LAR® a nível pélvico, mas progressão da doença a nível hepático. Atualmente, mantém-se em tratamento, assintomática. Salienta-se que o doseamento de Cromogranina A e a TAC abdominal realizados 1 ano antes e a colonoscopia realizada menos de 2 anos antes do diagnóstico da metastização não evidenciavam alterações.

Discussão: O risco de metastização em tumores menores do que 1 cm será inferior a 3%. O presente caso clínico, atípico, salienta o potencial maligno destes tumores e a importância do seguimento a longo prazo.

P005. DOENÇA DE ADDISON EM CONTEXTO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO – RELATO DE CASO

D. Oliveira, S. Paiva, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, D. Martins, A. Lages, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A insuficiência corticossuprarrenal primária ou doença de Addison (DA) é potencialmente fatal se não diagnosticada atempadamente. Raramente, pode surgir como uma complicação do síndrome antifosfolipídico (SAF), por enfarte e hemorragia das suprarrenais.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de uma mulher de 36 anos de idade com diagnóstico de SAF desde os 24 anos e antecedentes de vários eventos trombóticos (tromboses venosas profundas, abortamentos espontâneos, trombose da veia esplénica) e hemorrágicos (iatrogénicos). Foi admitida no Serviço de Urgência com quadro de náuseas, vômitos persistentes e astenia com cerca de 4 dias de evolução. Estava medicada nessa altura com pantoprazol, nifedipina, furosemida e prednisolona em esquema de redução posológica por trombocitopenia. Do estudo analítico inicial destaca-se hiponatremia (114 mmol/L) e hipercalemia (7,9 mmol/L), bem como agravamento significativo da função renal. Foi internada para estabilização e realizou doseamentos hormonais que revelaram cortisol 1,3 ug/dL (VR – valores de referência – 5-25) e ACTH 15 pg/mL (VR 9-52). TC abdominal com lesão nodular heterogénea sugestiva de hematoma a nível da suprarrenal direita (72 x 50 mm), suprarrenal esquerda “filiforme” e volumosa espleno-megalia. Iniciou terapêutica substitutiva com hidrocortisona e posteriormente também com fludrocortisona, com boa resposta clínica e analítica. Estudo ulterior mostrou níveis de aldosterona < 7,0 pg/mL (VR 40-310), renina ativa 4,9 uU/mL (VR 7-76), androgénios da suprarrenal também abaixo do limite inferior do normal. 17-OH-progesterona dentro dos VR e anticorpos anti-21-hidroxilase negativos. Mantém seguimento regular em consulta de Endocrinologia.

Discussão: Este caso ilustra a importância de considerar o diagnóstico de doença de Addison em doentes com SAF e quadro clínico sugestivo.

P006. FEOCROMOCITOMA BILATERAL QUÍSTICO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

D. Martins, D. Rodrigues, C. Baptista, M. Melo, L.M. Cardoso, N. Vicente, D. Oliveira, M. Ventura, A. Lages, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC-HUC, EPE.

Introdução: O feocromocitoma é um tumor raro com origem no tecido cromafim da medula suprarrenal. Dos casos reportados, apenas 10% correspondem a lesões bilaterais, devendo ser investigada a probabilidade de neoplasia endócrina múltipla.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 19 anos. Quadro clínico com 2 anos de evolução caracterizado por episódios de palpitações, cefaleias e náuseas. Em contexto de dor abdominal, realizou estudo ecográfico que demonstrou “lesões quísticas peri-renais bilaterais” e TC abdominal que revelou “formações quísticas suprarrenais, multi-septadas, à direita com 11,3 cm e à esquerda com 7,8 cm de maior diâmetro, sem aspetos infiltrativos.” Do estudo complementar destaca-se: metanefrinas séricas 7.386,4 pg/mL (< 60), normetanefrinas séricas 8.057,8 pg/mL (< 120), calcitonina 55 pg/mL (< 10) e PTH 41 pg/mL (9-72); cintigrafia com 123I-MIBG que evidenciou “volumosos feocromocitomas bilaterais e fixação anómala na topografia do lobo esquerdo (LE) da tiróide”; TC cervico-torácica que confirmou “formação nodular ao nível do LE da tiróide, com 1,1 cm maior diâmetro, sem evidência de outras lesões”. Efetuada citologia eco-guiada, com resultado anátomo-patológico compatível com carcinoma medular. Doente submetida a suprarrenalectomia bilateral por via laparoscópica e posteriormente a tiroidectomia total com esvaziamento ganglionar central, sem intercorrências. Estudo anátomo-patológico: feocromocitoma bilateral de comportamento benigno (Ki67 2%) e carcinoma medular do LE da tiróide T1bN0M0, R0. Estudo genético confirmou mutação c.2080 T > C no exão 11 do gene RET, compatível com diagnóstico de MEN2A; estudo genético de familiares em primeiro grau negativo. Atualmente, doente clínica e analiticamente estável: calcitonina < 2,0 pg/mL (< 10), PTH 32 pg/mL (9-72), cálcio 9,5 mg/dL (8,8-10,6), metanefrinas plasmáticas 47,2 pg/mL (< 60).

Discussão: Na presença de tumores suprarrenais bilaterais e idade jovem, a probabilidade de neoplasia endócrina múltipla é superior, devendo efectuar-se estudo bioquímico, imagiológico e genético. Se este se confirmar, a avaliação genética de familiares em 1º grau deve ser realizada. Pela elevada possibilidade de recidiva, estes doentes devem manter seguimento atento e a longo prazo.

P007. SÍNDROME DE KALLMANN - A PROPÓSITO DE UMA FAMÍLIA AFECTADA POR UMA MUTAÇÃO DO GENE KAL1

F.M. Cunha^{1,2}, C.I. Gonçalves³, M.C. Lemos³, D. Carvalho^{1,2}, A. Varela^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

³Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã.

Introdução: O síndrome de Kallmann (SK), caracterizado por hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e anosmia, pode ser causado por mutações de vários, incluído o KAL1 (recessivo ligado ao X). A prevalência é de 1:10.000-86.000, é maior em homens e 2/3 são mutações esporádicas.

Caso clínico: Caso 1: homem de 34 anos, com disfunção eréctil, diminuição da libido e hiposmia. Diminuição da pilosidade púbica e nas áreas androgénio-dependentes. Hábito eunucoide, ginecomastia. Micropénis; testículos não palpáveis. Sem sincinésia bimanual. Testosterona total 0,29 ng/mL (2,8-8,0), LH 0,28 mU/mL (1,7-8,6), FSH 0,80 mU/mL (1,5-12,4), sem outros défices hormonais hipofisários. Ecografia escrotal (EcoE): criptorquidismo. RM hipofisária: Agenesia/hipoplasia das fitas olfactivas e fusão parcial dos giros recto e orbitá-

rio medial; hipófise com dimensões ligeiramente reduzidas. Suplementado com testosterona com aumento da força muscular e aparecimento de sinais de virilização. Estudo genético: mutação nonsense, c.571C > T (p.Arg191Ter), em hemizigotia no gene KAL1. Caso 2: homem de 43 anos, irmão caso index, observado pelas mesmas queixas. Hábito eunucoide. Diminuição da pilosidade púbica e áreas androgénio-dependentes. Micropénis, testículos não palpáveis. Sem sincinésia bimanual. Analiticamente: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado. EcoE: criptorquidismo. RM hipófise: Agenesia/hipoplasia das fitas olfactivas; hipófise dimensões ligeiramente reduzidas. Suplementado com testosterona com aparecimento de sinais de virilização. Estudo genético: mutação gene KAL1. Caso 3: homem de 21 anos, sobrinho caso index, com as mesmas queixas. Altura 1,72 m; envergadura 1,72 m. Ginecomastia. Diminuição da pilosidade púbica e nas áreas androgénio-dependentes. Micropénis, testículos não palpáveis. Sem sincinésia bimanual. Analiticamente: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado. EcoE: criptorquidismo. TC hipófise sem massas detectáveis. Suplementação com testosterona com aumento da força muscular, da libido e virilização. Estudo genético: mutação gene KAL1.

Discussão: O diagnóstico de SK é feito habitualmente durante a adolescência ou início da idade adulta. A análise genética confirma o diagnóstico e dá informações prognósticas. Doentes com mutação do gene KAL1 têm um fenótipo mais grave e menos probabilidade de indução de fertilidade.

P008. SÍNDROME DE SHEEHAN: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE 11 CASOS

A. Coelho Gomes, A. Wessling, M.R. Carvalho, E. Barreiros, L. Barreiros, F. Ferreira, E. Nobre, J.M. Aragües, M. Rui Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE.

Introdução: A síndrome de Sheehan (SS) ou necrose hipofisária pós-parto é uma falência hipofisária por hemorragia maciça durante ou imediatamente após o parto. A sua frequência tem vindo a diminuir e é uma causa rara de hipopituitarismo nos países desenvolvidos.

Objetivo: Avaliar as características clínicas e hormonais de 11 mulheres com SS.

Métodos: Estudo retrospectivo, não comparativo. Extracção de dados a partir dos processos clínicos digitais. Incluídas 11 mulheres da consulta hospitalar de Endocrinologia, de sete médicos.

Resultados: A média de idade no diagnóstico era 43,9 ± 14,4 anos (variação 22-66 anos) e no parto desencadeante 31,1 ± 5,2 anos (variação 20-36 anos). O tempo médio decorrido entre o parto desencadeante e o diagnóstico foi 13,4 ± 11,1 anos (variação 0-31 anos). Cinco mulheres foram referenciadas por hipotireoidismo, duas por hipopituitarismo, uma por amenorreia e uma por hipotensão (n = 9). Seis apresentavam história de hemorragia pós-parto (n = 7), com necessidade de suporte transfusional. Cinco não amamentaram após o parto desencadeante (n = 7). Encontravam-se todas em amenorreia na primeira consulta e o tempo médio de amenorreia prévio ao diagnóstico foi 10,2 ± 9,7 anos (variação 0-30 anos). Todas apresentavam hipogonadismo hipogonadotrófico no diagnóstico, todas em que foi possível apurar tinham hipotireoidismo secundário (n = 8) e oito insuficiência supra-renal secundária (n = 9). A RM evidenciava sela turca vazia em seis mulheres (n = 7) e a osteodensitometria era normal em três e revelava osteopénia noutras três (n = 6).

Conclusão: Apesar de rara, a SS existe na prática clínica e o seu diagnóstico precoce é essencial para diminuir a morbidade e mortalidade associadas. O elevado tempo médio decorrido entre a instalação e o diagnóstico de SS (13,4 anos) está em consonância com o descrito na literatura e justifica-se pela frequente evolução lenta da SS. A falência da amamentação e a amenorreia após uma hemor-

ragia maciça pós-parto parecem ser sinais cardinais para o diagnóstico de SS.

P009. PEGVISOMANTE SEMANAL: RESULTADOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

M.M. Costa^{1,2,3}, J. Pereira⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar de São João, Porto.

Introdução: O pegvisomante está indicado no tratamento de acromegalia com resposta inadequada aos análogos da somatostatina. Apesar da semi-vida média estimada ser prolongada, 74-172 horas, está recomendada a injeção diária deste fármaco. Contudo, têm sido descritos casos de sucesso de controlo da acromegalia com injeção de pegvisomante semanal ou bissemanal.

Objectivo: Avaliar os resultados do controlo da acromegalia e da adesão à terapêutica dos doentes que transitaram de injeção diária para semanal no Centro Hospitalar São João.

Resultados: 5 doentes passaram a fazer pegvisomante semanal/bissemanal no último ano. 3 doentes do sexo feminino, com idade média ao diagnóstico da acromegalia de 38 (7,9) anos. 4 doentes tinham macroadenomas, e a imuno-histoquímica foi positiva para a hormona de crescimento (GH) em 4 doentes e para GH e prolactina num doente. Um doente fez radioterapia e outro fez radiocirurgia após a cirurgia. Em média, passaram-se 9,8 (3,3) anos desde o diagnóstico até à alteração terapêutica. 1 doente estava medicado com pegvisomante, 2 doentes pegvisomante e octreotido, 1 com pegvisomante e cabergolina e outro com pegvisomante, octreotido e cabergolina. A dose mediana de pegvisomante diária era 20 mg/dia. 4 doentes transitaram para injeção semanal e 1 para bissemanal, sendo que todos mantiveram a dose total. Em dois doentes os níveis de IGF-1 mantiveram-se estáveis, dentro do limite de referência; noutros 2 os níveis mantiveram-se elevados mas com descida do valor num doente; e num doente o valor de IGF normalizou. Os 5 doentes negaram desenvolvimento de qualquer efeito lateral; 2 doentes afirmaram esquecimento ocasional da toma de pegvisomante quando esta era diária e nenhum reportou esquecimento atualmente; 1 doente referiu dificuldade na preparação da administração da terapêutica sendo realizada por um familiar. Quando questionados, 3 referiram um notável aumento da qualidade de vida.

Conclusão: A administração de pegvisomante semanal parece aumentar a adesão à terapêutica e a qualidade de vida, sem efeitos adversos associados.

P010. APOPLEXIA HIPOFISÁRIA EM DOENTE COM DOENÇA DE CUSHING

P. Souteiro¹, M.M.I. Costa^{1,2,3}, R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, D. Magalhães^{1,2,3}, J. Queirós¹, P. Freitas^{1,2,3}, J. Pereira⁴, S. Belo^{1,2,3}, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Introdução: Os macroincidentalomas hipofisários são raros, sendo encontrados em 0,2-0,3% dos doentes que realizam imagiologia cerebral por outros motivos. Apenas uma minoria destes é funcional.

Caso clínico: Mulher de 76 anos, com DM2, HTA e hipotireoidismo primário, referenciada para a consulta de Endocrinologia por incidentaloma hipofisário (18 mm de diâmetro máximo, extensão ao seio

cavernoso e quiasma ótico) diagnosticado em TC cerebral realizada para estudo de síncope. A doente referia alteração da acuidade visual e cefaleias esporádicas. Sem estigmas sugestivos de endocrinopatia. A avaliação funcional revelou cortisol salivar às 24h de 0,389 µg/dL (VR: < 0,32), ACTH elevada (117,5 ng/L – VR: < 63,3) e prova de frenação noturna com 1 mg de dexametasona positiva (6,2 µg/dL). O cortisol plasmático no fim de prova de frenação com baixa dose de dexametasona (29,2 µg/dL) confirmou o diagnóstico de síndrome de Cushing. Uma semana após o diagnóstico, a doente recorreu ao Serviço de Urgência por cefaleias, lentificação psicomotora, náuseas e vômitos. Constatada hiponatremia grave (114 mEq/L) mas TC cerebral sem alterações de novo. Por suspeita de apoplexia hipofisária, apesar de imagem negativa, foi internada e colheu estudo hormonal que revelou panhipopituitarismo (cortisol 12 µg/dL; ACTH 41,3 ng/L; STH 0,07 ng/mL; TSH 0,04 µUI/L; T4L 0,96 ng/dL; FSH 2,14 mU/mL; LH 0,23 mU/mL; prolactina 4,6 ng/mL). A RM hipofisária revelou sinais compatíveis com hemorragia tumoral. Após colheita do estudo hormonal iniciou terapêutica com hidrocortisona com melhora progressiva da natrémia e da sintomatologia. A doente teve alta com agendamento de RM de controlo em ambulatório.

Discussão: A apoplexia hipofisária é uma entidade rara mas grave sobretudo se não reconhecida atempadamente. Neste caso, a apoplexia permitiu a resolução do hipercortisolismo. Assim, caso a RM de controlo revele diminuição das dimensões do tumor, a doente poderá deixar de ter indicação para intervenção cirúrgica.

P011. INCIDENTALOMAS DA SUPRARRENAL – CASUÍSTICA DE 10 ANOS

C. Roque, R. Capitão, F. Sousa Santos, C. Bello, R. Ferreira, F. Serra, C. Vasconcelos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE.

Introdução: A identificação acidental de lesões nas glândulas suprarrenais (ISR) tem aumentado nos últimos anos. Na maioria dos casos revelam-se lesões benignas e não funcionantes, sendo o primordial papel do clínico o da exclusão de malignidade ou funcionalidade.

Objectivo: Investigar características clínicas, bioquímicas/hormonais e imagiológicas, no momento do diagnóstico e durante o período de seguimento, aferir se o seguimento além de um ano confere informação adicional alterando a abordagem.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, no período 2005-2015. Avaliaram-se os registos clínicos e laboratoriais, à data do diagnóstico e após 1 e 5 anos, investigando-se as seguintes variáveis: género, idade, sintomas/sinais, comorbilidades, técnica e características imagiológicas, estudo hormonal e histologia.

Resultados: Identificaram-se 113 doentes (70% mulheres), com idade média de 60 (23-90) anos e tempo médio de seguimento de 4,2 anos. Em 12% o diagnóstico deu-se antes dos 45 anos. O método principal de identificação foi TC (84%), seguindo-se ecografia (10%) e RM (6%). Verificou-se doença unilateral em 84%, com dimensão média de 2,6 (0,6-10) cm, localizada à esquerda em 51% dos casos. Nos com doença bilateral a dimensão média foi 2 cm, sem diferenças na lateralidade. A maioria apresentou características imagiológicas benignas. Nódulos com > 4 cm apresentaram-se ao diagnóstico em 9,7%, durante o seguimento em 4%. Das lesões que cresceram, nenhuma se verificou maligna. Identificaram-se 3 (2,6%) casos de malignidade, dois (1,8%) por lesões metastáticas (pâncreas e pulmão) e um carcinoma primário. No estudo funcional, 16 revelaram-se funcionantes (7 síndromes de Cushing (SC), 6 hiperaldosteronismos primários, 3 feocromocitomas), dos quais 3 (1 SC e 2 hiperaldosteronismos primários) se verificaram ser funcionantes após o primeiro ano de seguimento.

Conclusão: A maioria dos ISR são benignos e não funcionantes no diagnóstico e ao longo do seguimento. Verificou-se conferir informa-

ção diagnóstica adicional o seguimento > 1 ano, nomeadamente nos casos de SC e hiperaldosteronismo.

P012. IMPACTO DOS ANTICORPOS ANTI-TIROIDEUS NOS DESFECHOS OBSTÉTRICOS E NEONATAIS

V. Fernandes¹, A. Miranda^{2,3,4}, R. Santos⁵, O. Fernandes², M. Lopes Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Ginecologia Obstétrica, Hospital de Braga. ³Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga. ⁴ICVS/3B's-Laboratório Associado, Braga/Guimarães. ⁵Mestrado Integrado Medicina, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho.

Introdução: Embora esteja bem estabelecido o impacto negativo do hipotireoidismo na gravidez, o impacto da presença de anticorpos anti-tiroideus (AAT) permanece controverso. Pretendemos com este estudo determinar o efeito da presença de AAT durante a gravidez, nos desfechos obstétricos e neonatais.

Métodos: Realizámos um estudo observacional, analítico e retrospectivo das grávidas com antecedentes de hipotireoidismo, seguidas em consulta de Endocrinopatias da Gravidez entre 2012 e 2014, nas quais se observou eutireoidismo bioquímico durante a gestação.

Resultados: Das 149 mulheres orientadas no período em análise, 14 apresentaram hipotireoidismo clínico e 60 hipotireoidismo subclínico, tendo sido excluídas. A idade média das 73 grávidas com eutireoidismo bioquímico foi de 31,9 ± 5,2, variando de 20 a 42 anos. A idade gestacional mediana aquando da primeira consulta foi de 16,4 semanas. Os AAT foram positivos em 42 casos (57,5%) e negativos nos restantes 31 (42,5%). Na análise comparativa entre grávidas com AAT positivos e negativos, verificou-se que o antecedente de abortamento prévio era significativamente mais prevalente no primeiro grupo (38,7% vs 14,6%, p = 0,019). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na avaliação da idade materna, antecedentes de parto pré-termo prévio, recém-nascido (RN) leve para a idade gestacional (LIG) ou infertilidade. Na gravidez em estudo, a prevalência a abortamento no grupo com AAT positivos foi de 12,9%, sendo de 4,8% no grupo AAT negativos (p = 0,391). Os desfechos obstétricos e neonatais estudados (intercorrências maternas, morbidade neonatal, malformações fetais, admissão UCIN e RN-LIG) não foram diferentes entre os grupos. Os níveis de TSH foram significativamente mais elevados no grupo com AAT positivos em todos os trimestres, embora no intervalo recomendado para cada trimestre.

Conclusão: Grávidas com AAT positivos têm mais antecedentes de abortamento prévio e, provavelmente, terão maior risco de abortamento futuro. Assim, a possibilidade destes anticorpos se associarem a desfechos indesejáveis na gravidez deve ser equacionada.

P013. POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO METABOLISMO DO FERRO E BIOMARCADORES CIRCULANTES ASSOCIADOS À SÍNDROME METABÓLICA

J. Ferreira^{1,2}, P. Faustino³, C. Monteiro⁴, P. Levy², M.J. Laires⁴, A.P. Barbosa^{2,5,6}, M. Rui Mascarenhas^{2,5,6}, A. Guerra⁷, M. Pires Bicho^{1,2}

¹Instituto de Investigação Bento da Rocha Cabral, Lisboa. ²ISAMB-Lab. Genética-FMUL, Lisboa. ³Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa. ⁴CIPER, FMH-UL, Lisboa. ⁵Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa. ⁶Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital S. Maria-CHLN, Lisboa. ⁷Departamento de Pediatria, Hospital de São João, Porto.

Introdução: Vários estudos têm demonstrado alterações da homeostase do ferro na síndrome metabólica.

Objectivo: Estudar a associação de polimorfismos genéticos em proteínas envolvidas no metabolismo do ferro com parâmetros metabólicos associados à síndrome metabólica e com marcadores celulares de defesa antioxidante.

Métodos: 574 adultos (55,64 ± 13,47 anos; 27,78 ± 4,79 Kg/m²) e 172 crianças (14,49 ± 0,90 anos; 59,9% IMC < 25 Kg/m² e 40,1% IMC ≥ 25 Kg/m²). Parâmetros metabólicos avaliados: Colesterol, HDL, LDL, Triglicéridos, Glicémia, insulina e HOMAIR. O GSH total e o GSSG foram determinados por método espectrofotométrico. As actividades da Redutase da Metahemoglobina (RMHb) e da Redutase Transmembranar (RTM) foram avaliadas por espectrofotometria. O polimorfismo da haptoglobina (Hp) foi estudado por PAGE e os HFE_H63D e HFE_C282Y por PCR-RFLP. Análise estatística por SPSS 21.0. Significância estatística para p < 0,05.

Resultados: Para HFE_H63D e HFE_C282Y não foram encontrados resultados significativos relativamente à sua associação com os parâmetros metabólicos estudados. Para o polimorfismo genético da Hp: Adultos: Hp2.2 associado a um aumento do risco para HOMAIR > 2 (p = 0,004; OR = 1,917 [1,226-2,997]). Os indivíduos com HOMAIR > 2 apresentaram um risco acrescido para HDL < 40 (M) ou 50 (F) mg/dl e para triglicéridos ≥ 150 mg/dl. (p = 0,000, OR = 3,241 [1,959-5,362]; p = 0,000, OR = 2,700 [1,586-4,596]). Estes resultados apenas se mantiveram nos com IMC ≥ 25 Kg/m². Nos com IMC < 25 Kg/m², a actividade da RTM correlacionou-se inversamente com os níveis de colesterol e LDL (R = -0,319, P = 0,026; R = -0,324, p = 0,028). Crianças: Alelo Hp2 associado a uma diminuição do GSH total (36,2 ± 16,5 mM (76) vs 51,6 ± 15,7 mM (13); p = 0,007). Estes resultados apenas se mantiveram nos com IMC ≥ 25 Kg/m² (31,5 ± 16,2 mM (49) vs 47,4 ± 14,7 mM (7); p = 0,018). Nas crianças com IMC < 25 Kg/m², o GSHtotal correlacionou-se positivamente com a actividade da RMHb e o GSSG de modo inverso com o HOMAIR e insulina.

Conclusão: Na obesidade, o polimorfismo da Hp parece conferir um risco aumentado para o desenvolvimento de síndrome metabólica, quer por aumento da resistência à insulina, quer por diminuição da capacidade antioxidante celular.

P014. GINECOMASTIA – HIPOGONADISMO E MUTAÇÕES BRCA2

A. Saavedra^{1,2,3}, E. Rodrigues^{1,2,3}, S. Castedo⁴, A. Martins⁵, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar S. João. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Genética Médica; ⁵Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Maxilo-Facial, Centro Hospitalar S. João.

Introdução: A ginecomastia resulta de uma alteração no equilíbrio testosterona-estradiol no homem, podendo ser fisiológica ou resultar de outras patologias que requerem avaliação diagnóstica/tratamento específicos.

Caso clínico: Homem, 28 anos, antecedentes pessoais irrelevantes, enviado à consulta de Endocrinologia por ginecomastia bilateral desde os 14 anos (estável); sem outros sintomas, negava medicação regular ou história de abuso de álcool/substâncias ilícitas. História familiar de carcinoma da mama – mãe, tio materno e 4 primas maternas. Exame físico: peso 84,3 Kg; Altura 1,75 m, IMC 27,5 Kg/m², ginecomastia bilateral sem nódulos palpáveis, sem outras alterações. Exames complementares: ecografia mamária a confirmar ginecomastia bilateral e testicular normal, espermograma normal. Estudo analítico com discreta alteração do perfil hepático (AST 36 U/L (10-37), ALT 52 U/L (10-37), GGT 86 U/L (10-49), FA 110 U/L (30-120) e ecografia abdominal com esteatose hepática. O estudo hormonal revelou BHCG normal (< 1,20 mUI/

mL), Estradiol normal (19,2 pg/mL) e alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas compatíveis com hipogonadismo hipogonadotrófico (testosterona total 1,87 ng/mL (2,8-8,0), testosterona livre 5,17 pg/mL (8,8-27), SHBG normal, LH 2,54 mUI/mL (1,7-8,6), FSH 3,02 mUI/mL (1,5-12,4)). Restante avaliação hipofisária normal nomeadamente prolactina (Pool): 24,9/25,8/22,5 ng/mL (4,0-15,2). RM hipofisária “não exclui a existência de microadenoma hipofisário”. Prova LHRH e Prova de Pregnyl - normais. Negava alterações olfactivas. Iniciou testosterona intramuscular 1vez/mês, com normalização dos níveis de testosterona. Foi avaliado em consulta de Genética Médica - portador em heterozigotia da mutação c.4808delA no exão 11 do BRCA2 pelo que foi submetido a mastectomia bilateral profiláctica em outubro/2015. Estudo genético em curso.

Discussão: A ginecomastia é uma situação benigna e na maioria das vezes fisiológica. No entanto este caso clínico representa uma situação que permitiu o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático isolado (por possível alteração nos neurónios hipotalâmicos produtores de GnRH), assim como a identificação de um portador de mutação BRCA2 com risco de carcinoma da mama, reforçando a importância da avaliação da história familiar.

P015. VIH E HIPOPITUITARISMO POR LESÃO HIPOTALÂMICA

C. Tavares Bello, R. Castro Fonseca, J.F. Silva, A. Reichert, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: O Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) é uma manifestação definidora de SIDA afectando predominantemente adultos jovens do género masculino. Habitualmente multifocal, esta neoplasia manifesta-se tipicamente com sinais neurologicos focais de agravamento progressivo e afecta tendencialmente doentes com baixas contagens de CD4 (< 30 células/uL). Panhipopituitarismo é uma forma de apresentação rara de um Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central havendo menos de 15 casos relatados na literatura.

Caso clínico: É descrito o caso de uma doente do género feminino, de 29 anos com história conhecida de infecção pelo VIH-1 sem seguimento ou terapêutica regular que é internada por alterações do comportamento, hipotensão, poliúria e polidipsia. Clínica e analiticamente verificou-se hipopituitarismo com diabetes insípida central, hipotiroidismo, hipocortisolismo, hipogonadismo e défice de GH. Os níveis de CD4 eram 607/uL com 74.793 cópias VIH. A TC-craneocéfálica mostrou uma lesão expansiva supraselar com 3 cm, limites regulares e invasão do hipotálamo. Realizaram-se provas funcionais hipofisárias confirmatórias motivando precocemente a instituição de substituição hormonal. A massa correspondia a um LPSNC - Linfoma Difuso de Grandes Células. Quimioterapia sistémica e intratecal foram empregues em concerto com a terapêutica de substituição hormonal. Apesar de melhoria metabólica e imagiológica, decorrente de QT, assistiu-se a intercorrência infecciosa da qual resultou o falecimento da doente.

Discussão: O panhipopituitarismo é uma forma rara de apresentação de LPSNC. Lesões solitárias de LPSNC em doentes com VIH são tipicamente frontais, periventriculares e no corpo caloso ocorrendo principalmente em doente com baixa contagem de CD4. Trata-se de uma doença com prognóstico reservado podendo as perturbações hormonais condicionar elevada morbimortalidade. Apresenta-se o caso pela singularidade da forma de apresentação reforçando o relevante papel do Endocrinologista na optimização dos cuidados prestados a doentes neoplásicos.

P016. CARACTERÍSTICAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA SELAR DE 30 DOENTES COM ACROMEGALIA - RELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS, BIOLÓGICOS E DE RESPOSTA À TERAPÊUTICA

T. Nunes da Silva¹, J. Duarte², H.V. Luiz¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, M.C. Cordeiro¹, L. Raimundo¹, J. Portugal¹

¹*Serviço de Endocrinologia;* ²*Serviço de Neuroradiologia, Hospital Garcia de Orta.*

Introdução: As Acromegalias apresentam-se habitualmente como macroadenomas hipofisários e têm uma resposta variável à terapêutica. A ressonância magnética (RM) é o principal meio complementar de estadiamento pré-operatório.

Objectivo: Relacionar os parâmetros imagiológicos da RM hipofisária com as características clínicas e biológicas ao diagnóstico de doentes com acromegalia.

Métodos: Estudo retrospectivo. O valores de IGF1 foram ajustados para diferentes intervalos de referência. As RM hipofisárias foram revistas pelo mesmo especialista de Neuroradiologia. A análise estatística foi efectuada com SPSS V21.

Resultados: Dos 30 casos incluídos, 13 (43%) eram do sexo feminino. Na altura do diagnóstico a idade mediana foi de 47 anos, a duração dos sintomas de 6 anos (microadenomas 4,5 e macroadenomas 10, p < 0,001) e o IGF1 de 2,41 vezes o limite do ensaio. Os valores medianos de prolactina foram 13,65 ng/mL e de 33,5 nos adenomas > 20 mm (p = 0,035). Em 55% dos casos observou-se marcação imuno-histoquímica para GH e prolactina. O tamanho mediano em RM foi de 16,5 mm, com 22 casos de macroadenomas (76%). Foi detectada invasão do seio cavernoso em 8 casos (30%), remodelação/invasão do pavimento selar em 16 (55%) e extensão supraselar em 7 casos (23%). O contacto com o quiasma óptico foi observado em 7 casos (23%): 6 apresentavam hipersinal T2 do quiasma (86%) e 5 défice na campimetria computadorizada. Relativamente à resposta cirúrgica, os adenomas > 20 mm apresentaram reduções de tamanho significativamente menores (mediana 54% p = 0,032); observou-se uma tendência para menores taxas de cura em macroadenomas (26 vs 40% p = 0,46) e nos casos com imunomarcagem combinada para GH e prolactina (20 vs 60% p = 0,25). Não se observaram diferenças entre o hipossinal e o iso/hipersinal do adenoma em T2 e o seu tamanho, grau de invasão, compressão do quiasma, níveis de IGF-1 ou resposta à terapêutica cirúrgica (p > 0,05).

Conclusão: Nesta série de 30 doentes, a existência de macroadenoma e imunomarcagem combinada para GH e Prolactina sugere menor probabilidade de cura. O hipersinal T2 do quiasma apresentou boa correlação com défices campimétricos. O sinal do adenoma em T2 não se revelou um bom preditor de agressividade e de resposta à terapêutica.

P017. ABORDAGEM TERAPÊUTICA E TAXAS DE REMISSÃO NA ACROMEGALIA – UM ESTUDO RETROSPECTIVO

A.M. Monteiro¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹*Serviço de Endocrinologia;* ²*Serviço de Neurocirurgia;* ³*Consulta de Grupo Hipófise, Hospital de Braga.*

Introdução: A normalização dos valores de GH e IGF-1 é um dos objetivos terapêuticos para o controlo da acromegalia. Contudo, apesar da multiplicidade de opções terapêuticas, uma proporção significativa de doentes não atinge a remissão da doença.

Objectivo: Avaliação das modalidades terapêuticas utilizadas e determinação de prevalência de remissão de acromegalia.

Métodos: Estudo observacional, analítico e retrospectivo de doentes com acromegalia seguidos em consulta pelo menos 12 meses após o tratamento inicial. Remissão de acromegalia: valores de IGF-1 nor-

malizados para a idade e sexo e/ou valores de GH ocasionais < 1 ng/mL. Análise estatística: software SPSS™ v20. Significância estatística: $p < 0,05$.

Resultados: Amostra constituída por 53 doentes com idade média ao diagnóstico de $46,3 \pm 14,75$ anos e 66,0% ($n = 35$) de mulheres. O tratamento inicial na maioria dos doentes (77,4%; $n = 41$) foi cirúrgico, seguido da terapêutica médica em 22,6% ($n = 12$) dos doentes. Cerca de metade dos doentes (58,5%; $n = 31$) realizou terapêuticas combinadas. A prevalência de remissão aos 3 e 12 meses após a terapêutica inicial foi de 45,7% ($n = 16$) e 54,5% ($n = 24$), respetivamente. Verificou-se que doentes com adenomas não invasivos apresentaram maior prevalência de remissão aos 12 meses ($p = 0,047$) e que doentes submetidos apenas a tratamentos cirúrgicos apresentaram maior prevalência de remissão, quer aos 3 quer aos 12 meses ($p = 0,001$). Em 2014, 67,4% ($n = 29$) dos doentes encontrava-se em remissão. Os doentes submetidos apenas a terapêutica cirúrgica apresentaram uma taxa de remissão de 93,3% ($n = 14$). Comparativamente, os doentes sob terapêuticas médicas ou terapêuticas duplas (cirúrgica e médica) ou triplas (cirúrgica, médica e radioterapia) apresentaram taxas de remissão inferiores, respetivamente, 25,0% ($n = 1$), 66,7% ($n = 12$) e 33,3% ($n = 4$).

Conclusão: A abordagem terapêutica da acromegalia é complexa, sendo frequente a necessidade de terapêutica multimodal para alcançar a remissão da doença. À semelhança de estudos previamente publicados, cerca de um terço dos doentes da nossa amostra não atingiu a remissão da doença.

P018. HYPERRESISTINEMIA AND METABOLIC DYSREGULATION: A CLOSE CROSSTALK IN OBESE BREAST CANCER

J. Crisóstomo¹, P. Matafome^{1,2}, D. Santos-Silva¹, A.L. Gomes¹, M. Gomes³, M. Patrício⁴, L. Letra^{1,5}, A.B. Sarmiento-Ribeiro^{6,7,8,9}, L. Santos³, R. Seça¹

¹Laboratory of Physiology, Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences, IBILI-Faculty of Medicine of University of Coimbra.

²Department of Complementary Sciences, Coimbra Health School, Instituto Politécnico de Coimbra. ³Department of Internal Medicine, University Hospital Centre of Coimbra. ⁴Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, IBILI-Faculty of Medicine of University of Coimbra. ⁵Department of Neurology, University Hospital Centre of Coimbra. ⁶Laboratory of Oncology and Hematology, Applied Molecular Biology and University Clinic of Hematology, Faculty of Medicine of University of Coimbra. ⁷Center of Investigation in Environment, Genetic and Oncobiology, Faculty of Medicine, University of Coimbra. ⁸Department of Hematology, University Hospital Centre of Coimbra. ⁹CNC, IBILI-Faculty of Medicine of University of Coimbra.

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide. There is extensive literature on the relationship between body weight and breast cancer risk but some doubts still remain about the role of adipokines per se, the role of insulin and glucose regardless of obesity, as well as the crosstalk between these players. Thus, in this study we intend to determine the relation between body mass index (BMI), glycaemia, insulinemia, insulin-resistance, blood adipokine levels and tumour characteristics in a cohort of obese/overweight Portuguese pre and postmenopausal women with breast cancer. We evaluated clinical and biochemical data in 154 participants, divided in 4 groups: (1) control with BMI < 25 Kg/m², $n = 29$ (CT); (2) control with BMI > 25 Kg/m², $n = 48$ (CTOb); (3) breast cancer with BMI < 25 Kg/m², $n = 30$ (BC) and (4) breast cancer with BMI > 25 Kg/m², $n = 47$ (BCOb). In women with breast cancer we also performed tumour characterization. We found that BCOb present increased fasting blood glucose, insulin, resistin and monocyte chemoattractant protein 1, insulin resistance and more aggressive tumours. Notably, this profile is not correlated with BMI, proposing

the involvement of other processes than adiposity. Altogether, our results suggest that glucose dysmetabolism, insulin resistance and changes in adipokine secretion, in particular resistin, may be involved in the development and progression of breast cancer in obese pre and postmenopausal women.

P019. AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DO HIPOTIROIDISMO DURANTE O PERÍODO DE SUSPENSÃO DA LEVOTIROXINA PRÉVIO À PRIMEIRA TERAPÊUTICA COM I-131 – ESTUDO COMPARATIVO

S. Garrido¹, C. Esteves², E. Resende³, L. Violante⁴, I. Lucena Sampaio⁴, H. Duarte⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto. ²Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de São João. ³Serviço de Endocrinologia, Hospital Central do Funchal. ⁴Serviço de Medicina Nuclear, IPO-Porto.

Introdução: A realização de terapêutica ablativa com I-131 pressupõe um período curto (habitualmente 1 mês) de hipotiroidismo. Está demonstrado que os doentes referem diminuição da qualidade de vida até retomarem a terapêutica.

Objectivo: Comparar o impacto do hipotiroidismo entre doentes em hipotiroidismo desde a tiroidectomia até à data da terapêutica ablativa (LT4-) e doentes que iniciam levotiroxina após a cirurgia e que posteriormente suspendem a medicação durante 1 mês (LT4+).

Métodos: Estudo observacional longitudinal retrospectivo de indivíduos admitidos para terapêutica ablativa com I-131, com comparação da gravidade dos sintomas de hipotiroidismo (calculado através de 11 itens do índice de Zulewski) entre os grupos LT4- ($n = 12$) e LT4+ ($n = 25$). Excluídos os doentes a quem foi administrada TSH recombinante. Análise dos resultados através de estatística descritiva e inferencial recorrendo aos testes estatísticos adequados.

Resultados: Foram incluídos 37 doentes, 86,5% do sexo feminino, com idade mediana à data da tiroidectomia de 46,5 anos (VIQ 22). 94,6% dos doentes referiram pelo menos uma queixa incluída no índice de Zulewski. Os doentes do grupo LT4+ referiram significativamente mais queixas comparativamente ao grupo LT4- (mediana 3, VIQ 3 vs 2, VIQ 2; $p 0,017$). As queixas “secura da pele” e “espessamento da pele” foram significativamente mais frequentes no grupo LT4+ relativamente ao grupo LT4- ($p 0,03$ e $0,04$, respetivamente). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos nas outras variáveis consideradas.

Conclusão: Os doentes que iniciaram levotiroxina após a cirurgia e que posteriormente suspenderam a medicação ficaram mais sintomáticos durante o período de hipotiroidismo que os doentes em hipotiroidismo desde a tiroidectomia até à data da terapêutica ablativa.

P020. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO NA GRÁVIDA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

P. Tavares, G. Rocha, M. Barbosa, M.J. Oliveira

Serviço de Ginecologia/Obstetrícia; Serviço de Endocrinologia, CHVNG/E.

Introdução: A incidência do hiperparatiroidismo primário (HPP) na gravidez é rara. Quando acontece, 67% das gestações podem ter complicações: aumento do risco de morte fetal, abortamento, parto pré-termo, pré-eclâmpsia e hipocalcémia do neonato. As alterações fisiológicas do metabolismo fosfo-cálcio na gravidez podem mascarar uma hipercalcémia por HPP e a hiperémese é um sintoma comum à hipercalcémia e a uma gravidez saudável. A cura obtém-se com paratiroidectomia no 2º trimestre mas a correcção da hipercalcémia é essencial.

Caso clínico: Mulher de 31 anos com história de litíase renal desde os 18 anos. A doente apresentava HPP com PTH elevada (171,4 pg/mL), hipercalcemia (11,3 mg/dL), hipofosfatemia (1,9 mg/dL) e na ecografia cervical nódulo de 3 mm localizado inferiormente ao lobo esquerdo da tireóide admitido como provável gânglio. Foi pedida densitometria óssea e cintigrafia com sestamibi que a doente não realizou dado ter engravidado acidentalmente (gestação de 12 semanas). Foram instituídas medidas de restrição de cálcio na dieta. Sofre agravamento da hipercalcemia às 15 semanas (cálcio total 12,1 mg/dL) pelo que iniciou furosemida 20 mg/dia. Repete ecografia cervical que não identifica as paratiróides. Fez tratamento com pamidronato 60 mg ev às 21, 25 e 30 semanas de gestação por agravamento clínico e analítico chegando a normalizar a calcemia entre tomas. A dose máxima de furosemida foi 120 mg/dia. Fez indução do parto às 37 semanas + 6 dias, com recém-nascido do sexo feminino, 2.800 g, Apgar 9/10 e sem episódios de hipocalcemia no período neonatal. Cintigrafia das paratiróides realizada no pós-parto mostrou foco de hiperfixação inferiormente ao lobo esquerdo da tireóide podendo corresponder a paratiróide aumentada. Aguarda paratiroidectomia (cálcio = 11 mg/dL).

Discussão: Pelo facto de ocorrer na gravidez este HPP levantou dificuldades na localização da(s) paratiróide(s) hiperfuncionante(s) e no tratamento. O uso de diuréticos de ansa e bifosfonatos mostraram-se eficazes no controlo da hipercalcemia até ao término da gravidez.

P021. REVERSÃO DE BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX POR HIPOCALCÉMIA REFRACTÁRIA A TRATAMENTO MÉDICO APÓS TIROIDECTOMIA TOTAL

J. Nunes e Silva, M.C. Ivo, L. Lopes, H. Simões, D. Passos, M. Marcelino, J. Jácome de Castro

Hospital das Forças Armadas.

Introdução: Hipocalcémia é uma potencial complicação pós-tiroidectomia. Doentes com bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGBP) têm maior risco de hipocalcémia sintomática refractária ao tratamento. Esta complicação está pouco descrita e não existe consenso sobre como actuar nesta população.

Caso clínico: Doente, sexo feminino, 34 anos de idade, com antecedentes de Obesidade (IMC 45,7 Kg/m²), submetida a RYGBP em 2013, com perda total de 47 Kg (IMC atual 27,3 Kg/m²). Em Outubro de 2014 é submetida a tiroidectomia total por hiperplasia nodular da glândula tiroideia. Pós-operatório com hipocalcémia sintomática com necessidade de cálcio ev e início de terapêutica substitutiva com cálcio e vitamina D em ambulatório. Durante os 6 meses seguintes teve 5 admissões no Serviço de Urgência por hipocalcémia, com necessidade de administração de gluconato de cálcio ev. Por este motivo foi referenciada à consulta de Endocrinologia, em Março de 2015, constatando-se também défice de ferro e ácido fólico. Após discussão do caso com a cirurgia, por dificuldade em normalizar os níveis de cálcio através de terapêutica de substituição (ev e PO), decide-se reverter o RYGBP, reconstituindo o trânsito através de gastrostomia e enterostomia, procedimento que decorreu sem intercorrências. Após cirurgia em Maio 2015 verificou-se apenas uma melhoria parcial do quadro, apresentando em Outubro 2015 (sob 9.000 mg/dia carbonato de cálcio, 2.400 UI/dia colestiferol e gluconato de cálcio ev 1 x semana) cálcio 6,0 mg/dL, fósforo 4,6 mg/dL e PTH 4 pg/mL.

Discussão: Este caso mostra que doentes com hipoparatiroidismo e RYGBP têm um alto risco de hipocalcémia refractária a terapêutica. Por este motivo, vários autores têm defendido que a realização de tiroidectomia, após RYGBP, deva ser efectuada analisando os benefícios e os riscos. Há casos descritos na literatura, que após falência da terapêutica médica, a reversão da RYBG possa ser uma solução, visto que restabelece os locais de absorção de cálcio e vitamina D, no entanto são necessários estudos aleatorizados e controlados.

P022. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DAS CAUSAS DA SÍNDROME INAPROPRIADO DA SECREÇÃO DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

P. Lopes, J. Mateus, J. Porto, M. Veríssimo, A. de Carvalho

Medicina Interna A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A síndrome da secreção inapropriada da hormona anti-diurética (SIADH) é caracterizada pela libertação excessiva, contínua e inadequada da hormona anti-diurética pela hipófise posterior ou de outra fonte, levando assim à diminuição da excreção de água e ao aumento do volume de sangue, resultando uma hiponatremia hiposmolar.

Métodos: O estudo foi realizado num Serviço de Medicina Interna. De Janeiro de 2010 a Dezembro de 2014, envolveram consulta de registos médicos de 198 doentes adultos internados com o diagnóstico de SIADH. Trata-se de um estudo retrospectivo.

Resultados: 68,1% dos doentes eram do sexo masculino, com uma média de idades de 75 ± 11,4 anos. A causa da SIADH foi identificada em 120 doentes (60,6%). Destes 56,2% apresentavam doenças pulmonares, 16,5% iatrogenias a fármacos, 13,8% deviam-se a doenças do sistema nervoso central, 11,9% envolviam neoplasias e 1,5% ocorreram após uma cirurgia. No grupo de doenças pulmonares: 64,0% foram secundárias a pneumonias, 28,6% Doença pulmonar obstrutiva crónica e 4,7% tuberculose. Relativamente a fármacos: 54,5% foram causadas por inibidores selectivos da recaptação de serotonina, 27,2% secundárias à carbamazepina, 6,8% antidepressivos tricíclicos e 6,8% pelos anti-inflamatórios não esteróides. Nas doenças do sistema nervoso central 37,8% foram secundários a acidente vasculares cerebrais isquémicos e 27,0% a hemorragia cerebral. Quanto às neoplasias 56,3% dos SIADH foram diagnosticados em doentes com cancro do pulmão, 15,7% neoplasias gastrointestinais, 7,9% relacionava-se com linfomas e 7,9% com tumores do urotélio.

Conclusão: Este estudo mostra que foi possível identificar na maioria dos doentes a causa do SIADH. Apresenta um predomínio de doenças pulmonares como causa principal de SIADH, e nestas com grande destaque predominam as Pneumonias. Na literatura consultada é unânime que a não identificação da causa de SIADH se deve na maioria dos casos a erros ou a pouco empenho na pesquisa da causa, ficando-se apenas pelo tratamento.

P023. LIPODISTROFIA FAMILIAR TIPO 3 POR MUTAÇÃO PPAR-γ: APRESENTAÇÃO DE DIABETES COM HIPERTRIGLICERIDEMIA MARCADA

J. Oliveira^{1,3,4}, F. Cunha^{1,3,4}, E. Rodrigues^{1,3,4}, J. Menezes Nunes^{1,3,4}, A. Saavedra^{1,3,4}, M. Manuel Costa^{1,3,4}, D. Magalhães^{1,3,4}, R. Bettencourt-Silva^{1,3,4}, S. Fernandes^{2,3}, J.P. Oliveira^{2,3}, D. Carvalho^{1,3,4}, P. Freitas^{1,3,4}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar de São João, EPE. ³Faculdade de Medicina; ⁴Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A lipodistrofia parcial familiar (LPF) é uma doença autossómica dominante, caracterizada por perda seletiva do tecido adiposo nas extremidades e glúteas, com lipohipertrófia da região facial, cervical e tronco. Associa-se a graves complicações metabólicas como insulinoresistência e hipertrigliceridemia. O subtipo LPF tipo 3 resulta de mutação no gene PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ).

Caso clínico: Mulher, 53 anos, transferida para o serviço de Endocrinologia por dislipidemia grave com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (11.729 mg/dL), e DM2 descompensada. Medicada com insulina 128 UI/dia, sinvastatina 20 mg e fenofibrato 267 mg. Antecedentes de HTA medicada, sem história de pancreatite. Histó-

ria familiar de DM2, dislipidemia e doença cardiovascular (DCV) prematura. Peso 50,3 kg; IMC 23,3 kg/m²; lipoatrofia dos membros com gordura facial preservada e proeminência abdominal. Sem xantomas ou xantelasmas. Sem lipemia retinalis. A1c 10,3%; Col-T 921 mg/dL; C-HDL 56 mg/dL; C-LDL direto 195; TG 4.679 mg/dL; apoB e Lp(a) normais. Soro lipêmico, com aspeto leitoso. Pedido estudo genético por suspeita de lipodistrofia: "detetada em aparente heterozigotia a variante de significado incerto c.581G > A(p.Arg194Trp) no exão 4 do gene PPARC". Irmã da doente, 40 anos, simultaneamente admitida no serviço, com alterações metabólicas semelhantes. Hipertensão não medicada, sem antecedentes de pancreatite. Peso 52,7 kg; IMC 24,4 kg/m²; membros lipoatróficos com músculos bem definidos e proeminência vascular; proeminência abdominal e hepatomegalia palpável. A1c 12,7%; CT 642 mg/dL; C-HDL 90 mg/dL; C-LDL direto 121 mg/dL; TG 2.404 mg/dL. Hepatomegalia esteatósica com 22 cm. Melhoria dos parâmetros metabólicos após otimização terapêutica, mas proposto novo internamento após 10 meses: A1c 12,2% e hipertrigliceridemia 14.845 mg/dL, apresentando xantomas erupitivos. O estudo genético confirmou a mesma mutação do gene PPARC.

Discussão: As características clínicas e o perfil bioquímico das doentes sugeriram o diagnóstico de lipodistrofia genética, confirmada como LPF tipo 3. Realça-se a importância da suspeição clínica e da intervenção atempada e intensiva das complicações metabólicas, com objetivo de prevenir a instalação precoce de DCV e a ocorrência de pancreatites.

P024. LOCALIZAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA NO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO POR TC 4D CÉRVICO-TORÁCICA – A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

H. Marques¹, F. Rosário², M.O. Cid³, A. Gaspar¹, A. Garrão²

¹Serviço de Imagiologia; ²Serviço de Endocrinologia; ³Serviço de Cirurgia, Hospital da Luz, Lisboa.

Introdução: A localização pré-cirúrgica de adenomas da paratiroideia e o doseamento intra-operatório de PTH são condições essenciais para uma cirurgia minimamente invasiva. Após o diagnóstico bioquímico de um quadro de hiperparatiroidismo primário nem sempre o estudo de imagem identifica o foco de produção excessiva de PTH, o que pode atrasar a resolução clínica ou implicar a exploração cirúrgica bilateral do pescoço. O protocolo do TC 4D consiste na aquisição de imagens antes de administração EV de contraste iodado, a que se associam duas aquisições após contraste, aos 25 e 80 segundos.

Casos clínicos: Caso 1: mulher com 67 anos, com história de fraturas patológicas. Hiperparatiroidismo primário detectado em 2011, com osteoporose grave. Em Fevereiro de 2015 apresentava cálcio 10,7 mg/dL; Fósforo 2,88 mg/dL; PTH 242 pg/mL (11-67). O estudo imagiológico não detectou lesões, sendo efetuadas ecografias cervicais, cintigrafia das paratiroideias e TC do pescoço. A TC 4D revelou paratiroideia aumentada, com 6 × 9 × 14 mm, posterior ao lobo esquerdo da tiroide e à traqueia e em contacto com o esófago. Foi realizada paratiroidectomia inferior esquerda, com redução intraoperatória de PTH. O diagnóstico anátomo-patológico revelou um adenoma da paratiroideia. Caso 2: homem com 54 anos, com antecedentes de depressão e litíase renal. Apresentava Cálcio 11,7 mg/dL, Fosf- 2,2 mg/dL, PTH- 157 pg/mL (11-67). Efetuou ecografia cervical, cintigrafia das paratiroideias e RNM do pescoço inconclusivas. A TC 4D, revelou paratiroideia inferior direita com 25 × 6 × 15 mm, em topografia pré-vertebral entre o lobo direito da tiroide e o opérculo torácico. Foi efetuada paratiroidectomia inferior direita, com redução intraoperatória de PTH. O diagnóstico anátomo-patológico revelou um adenoma da paratiroideia.

Discussão: A TC 4D é um exame de TC dinâmico, permitindo acrescentar à informação morfológica das TC habituais a informação funcional. É um auxiliar importante em casos em que a localização é difícil, como demonstram os dois casos que apresentamos.

P025. DAILY SELF-MONITORED GLUCOSE PROFILES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM) TREATED WITH ONCE-WEEKLY DULAGLUTIDE VS ONCE-DAILY INSULIN GLARGINE IN AWARD-2 AND -4

L.A. Vázquez¹, S. Tofé Povedano², F.J. Tinahones³, C. Nicolay⁴, R. Gentilella⁵, V. Pechtner⁶, J. Reviriego¹

¹Eli Lilly Spain. ²Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁴Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg. ⁵Eli Lilly Italia. ⁶Lilly Diabetes, Eli Lilly & Company France.

Objective: The once-weekly GLP-1 RA dulaglutide (DU) 1.5 mg and 0.75 mg significantly reduced HbA1c vs baseline, and DU1.5mg was superior to glargine for reducing HbA1c in two phase 3 AWARD trials. Self-monitoring of plasma glucose (SMPG) profiles provide important additional information regarding the glycaemic effects of antidiabetes drugs, so we present SMPG data from the two AWARD trials comparing DU with glargine.

Methods: Patients with T2DM were randomised to receive once-weekly DU1.5 mg or DU0.75 mg, or once-daily glargine at bedtime (titrated using a prespecified algorithm), in addition to metformin and glimepiride (AWARD-2; N = 807) and lispro ± metformin (AWARD-4; N = 884) (ITT populations). Changes in 8-point SMPG profiles from baseline to 26 (AWARD-4) or 52 (AWARD-2) weeks (wk) for each trial were analysed as prespecified (mixed-model repeated measures).

Results: In both studies, plasma glucose (PG) values at all time-points decreased from baseline with DU1.5mg, DU0.75mg and glargine [mean dose 29 IU at 52 wk (AWARD-2) and 65 IU at 26 wk (AWARD-4)]. In AWARD-2, at 52 wk, decreases in PG values were greater with glargine than DU1.5mg pre-breakfast (p = 0.002) and greater with DU1.5 mg than glargine pre- and postmeal in the evening and at bedtime (p < 0.05 for all). In AWARD-4, at 26 wk, decreases in PG values were greater with glargine than DU1.5mg at 3am and pre-breakfast (p < 0.05), and greater with DU1.5 mg than glargine postmeal at midday, pre- and postmeal in the evening and at bedtime (p < 0.05 for all). All other SMPG values did not significantly differ between DU1.5 mg and glargine.

Conclusion: In both AWARD-2 and -4, DU improved premeal and postprandial glucose levels. Overall, these two studies suggest different timings for the relative effects of DU versus glargine on SMPG profiles: glargine produced lower PG values in early morning, while improvements with DU1.5 mg versus glargine were greater later in the day and evening.

P026. BASAL INSULIN INITIATION EXPERIENCE AMONG PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM): FINDINGS FROM MULTI-NATIONAL INTERVIEWS

I. Hadjiyianni¹, M. Pérez-Nieves², J.I. Ivanova³, C. Zhao³, S. King⁴, L. Schmerold³, H.G. Birnbaum⁴, A.M. DeLozier², S. Kabul², R. Duan², D. Cao², M. Peyrot⁵

¹Lilly Deutschland GmbH. ²Eli Lilly and Company USA. ³Analysis Group, Inc., New York. ⁴Analysis Group, Inc., Boston. ⁵Loyola University, Maryland.

Introduction: Although insulin is an effective therapy for T2DM, studies suggest that people often interrupt or discontinue therapy soon after initiation.

Objective: To understand the insulin initiation experience among insulin-naïve people with T2DM who initiated basal insulin therapy, and use findings to develop a survey for a larger sample.

Methods: Telephone interviews were conducted with 49 respondents from the US (n = 10), France (n = 9), Germany (n = 9), Spain (n = 6), UK (n = 2), Brazil (n = 10) and Japan (n = 3), identified from the Harris Panel and third party panels. Respondents were required to have: a diagnosis of T2DM, initiated basal insulin analog therapy (insulins glargine, detemir or degludec) within the prior 3–24 months, been previously insulin-naïve. Respondents with different patterns of basal insulin persistence, (continuers, discontinuers, interrupters) were recruited. In semi-structured interviews, respondents were asked open-ended questions about their insulin initiation experience.

Results: Respondents had mean age 48 (± 11) years; 59% were women. The majority (61%) had completed college and were working full-time (57%). Most (88%) were using injectable therapy for T2DM for the first time and had started basal insulin within 6 months (76%); 84% had medication insurance. Basal insulin was prescribed as first-line therapy for 31%. The most common reactions to being prescribed insulin were a sense of increased seriousness of the disease (35%) and of failure of prior diabetes management (16%). The most commonly reported concerns before insulin initiation were injection-related (61%), dependence on insulin (31%) and adverse reactions (29%). Most respondents received training regarding self-injections (98%) that was most often provided by nurse/physician's assistant (39%) or physician (33%). Support (e.g. from family members or medical personnel) (39%) and availability of training/information (37%) were most often reported as helpful factors in initiating insulin.

Conclusion: Understanding patient experiences during initiation on basal insulin therapy may help clinicians manage care for T2DM more effectively.

P027. IMPROVEMENT IN HBA1C IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM) TREATED WITH ONCE WEEKLY DULAGLUTIDE ACROSS BASELINE BODY MASS INDEX (BMI) SUBGROUPS (BMI < 30, ≥ 30– < 35 OR ≥ 35 KG/M²) AT 26 OR 52 WEEKS

L.A. Vázquez¹, E. Jódar², C. Trescoli³, C. Nicolay⁴, J. Reviriego¹, R. Gentilella⁵

¹Eli Lilly Spain. ²Hospital Universitario Quirón Madrid. ³Hospital Universitario de la Ribera, Alzira. ⁴Lilly Deutschland GmbH. ⁵Lilly Diabetes, Eli Lilly Italia.

Objective: To investigate, *post-hoc*, the efficacy of dulaglutide and active comparators across baseline BMI categories in patients with T2DM using data from the phase 3 randomised trials AWARD-1 to -6.

Methods: Patients with T2DM received dulaglutide (1.5 mg, n = 1,719; 0.75 mg, n = 1,417), or exenatide (n = 276), insulin glargine (n = 558), metformin (n = 268), sitagliptin (n = 315) or liraglutide (n = 300), with concomitant treatments (table). ANCOVA (AWARD-1 to -5) or MMRM (AWARD-6), including treatment-by-BMI subgroup

interaction terms, estimated, by study, the effect of each treatment on HbA1c at 52 weeks (AWARD-1 to -5) or 26 weeks (AWARD-6) and compared dulaglutide and corresponding active comparators by baseline BMI category (< 30, ≥ 30– < 35 or ≥ 35 kg/m²) (intention-to-treat population).

Results: Baseline mean BMI in each study ranged from 31.2–33.6 kg/m². In all studies, all active treatments statistically significantly reduced HbA1c from baseline overall and in all BMI subgroups, with no statistically significant treatment-by-BMI subgroup interactions (table).

Conclusion: Dulaglutide (1.5 mg or 0.75 mg) is an effective treatment for patients with T2DM, regardless of baseline BMI. Results suggest that baseline BMI had no effect on the relative antihyperglycaemic efficacy of dulaglutide versus comparator antidiabetes agents. Least squares mean change in HbA1c from baseline [%] to 52 weeks (AWARD-1 to -5) or 26 weeks (AWARD-6) by BMI subgroup (< 30; ≥30– < 35; ≥35 kg/m²).

P028. PREDIÇÃO E IMPACTO DA ADESÃO AOS CUIDADOS PODOLÓGICOS APÓS 1 ANO DE SEGUIMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES

T. Bral¹, M. Monteiro-Soares², C. Pereira da Silva¹, A. Mota¹, S. Pinheiro Torres¹, A. Morgado¹, R. Couceiro¹, R. Ribeiro¹, M. Madureira³, M.J. Oliveira⁴, V. Paixão-Dias³, M. Dinis-Ribeiro²

¹Medicina Geral e Familiar, USF Aequae Flaviae. ²CIDES/CINTESIS-Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Departamento de Medicina Interna; ⁴Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE.

Objective: Predizer a adesão aos autocuidados podológicos e analisar o seu impacto no desenvolvimento de úlcera podológica em utentes com diabetes (UPD).

Métodos: Estudo de coorte prospectivo multicêntrico com inclusão consecutiva de 300 utentes que recorreram à consulta de rastreio podológico do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, EPE ou da Unidade de Saúde Familiar Aequae Flaviae. Foram recolhidas, na primeira consulta, variáveis demográficas e de caracterização podológica para determinação do grau de risco e, após 1 ano, dos autocuidados podológicos que o utente apresentava (hidratação, cuidados ungueais e calçado). Foram registados os casos de ocorrência de UPD.

Resultados: Um total de 16 (5%) utentes ulceraram, dos quais 13 (81%) foram classificados como sendo de alto risco. As características associadas com maior adesão à hidratação foram: dependência física (77 vs 65%, p = 0,07) e maior grau de risco (p < 0,05); com os cuidados ungueais adequados: ausência de hipertensão arterial (91 vs 88%, p = 0,08) e de história de enfarte agudo do miocárdio (89 vs 85%, p = 0,05); com o uso de calçado de baixo risco: género masculino (62 vs 46%, p < 0,001), história de UPD prévia (50 vs 82%, p < 0,05) e maior grau de risco (p < 0,05). A adesão a ≥ 2 dos autocuidados no grupo de alto risco (n = 39) induziu uma redução de risco em 19% [Intervalo de Confiança (IC) 95% -20 a 56] de desenvolvimento de UPD (risco relativo 0,6 [IC 95% 0,2 a 1,9]).

Tabela Poster P027

Study: comparator (concomitant treatment)	Dulaglutide 1.5mg	Dulaglutide 0.75mg	Comparator	Treatment-by-BMI subgroup interaction (p-value)
AWARD-3: Metformin	-0.64; -0.80; -0.64	-0.72; -0.49; -0.44	-0.54; -0.57; -0.40	0.406
AWARD-5: Sitagliptin (metformin)	-1.24; -1.21; -0.96	-0.97; -0.79; -0.89	-0.54; -0.42; -0.29	0.598
AWARD-6: Liraglutide (metformin)	-1.39; -1.43; -1.45	Not investigated	-1.32; -1.36; -1.40	0.898
AWARD-1: Exenatide (metformin+pioglitazone)	-1.33; -1.32; -1.44	-1.13; -1.01; -1.09	-0.72; -0.76; -0.91	0.871
AWARD-2: Insulin glargine (metformin+glimepiride)	-1.03; -1.24; -0.92	-0.76; -0.77; -0.75	-0.47; -0.72; -0.77	0.159
AWARD-4: Insulin glargine (insulin lispro ± metformin)	-1.38; -1.53; -1.54	-1.46; -1.46; -1.36	-1.10; -1.30; -1.31	0.668

Conclusão: Este estudo reforça a importância da promoção dos autocuidados podológicos para a prevenção da UPD, particularmente nos utentes com diabetes classificados de alto risco. Como limitações referimos o pequeno tamanho amostral deste grupo. O número reduzido de variáveis associadas com a adesão aos autocuidados aponta para a necessidade de utilização de ferramentas de caracterização psicológica dos utentes com DM de forma a otimizar o ensino prestado.

P029. MELHORIA DOS CUIDADOS PODOLÓGICOS APÓS 1 ANO DE SEGUIMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES

C. Pereira da Silva¹, M. Monteiro-Soares², T. Bral¹, A. Mota¹, S. Pinheiro Torres¹, A. Morgado¹, R. Couceiro¹, R. Ribeiro¹, M. Madureira³, M.J. Oliveira⁴, V. Paixão-Dias³, M. Dinis-Ribeiro²

¹Medicina Geral e Familiar, USF Aque Flaviae. ²CIDES/CINTESIS-Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Departamento de Medicina Interna; ⁴Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE.

Objectivo: Analisar o impacto do rastreio e ensino podológico e as diferenças no cumprimento dos cuidados podológicos (nomeadamente hidratação, cuidados ungueais e calçado) após um ano de seguimento numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários e num Centro Hospitalar.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo multicêntrico. Inclusão consecutiva de 150 utentes que recorreram à consulta de rastreio podológico no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, EPE (CHVNG) e 150 na Unidade de Saúde Familiar Aque Flaviae (USF AF) (n total = 300). Foram recolhidas variáveis demográficas, de caracterização podológica para determinação do grau de risco e cumprimento dos cuidados podológicos na primeira consulta e após 1 ano. Foram registados os casos de ocorrência de úlcera, amputação podológica e/ou morte.

Resultados: Um total de 16 (5%) utentes ulceraram, dos quais 2 (12%) necessitaram de amputação menor e 2 (12%) major. Adicionalmente, 12 (4%) utentes faleceram. Todas as amputações ocorreram em utentes do CHVNG, assim como 14 (88%) das úlceras e 11 (92%) das mortes. Cerca de 35% dos utentes apresentava a pele hidratada na primeira consulta no CHVNG, e 75% ao fim de 1 ano (incremento de 40%, $p < 0,05$). O mesmo ocorreu na USF AF tendo passado de 48% para 74% (incremento de 26%, $p < 0,05$). Nos cuidados ungueais adequados houve uma melhoria de 76% para 90% (incremento de 14%, $p < 0,05$) e de 81% para 87% (incremento de 6%, $p > 0,05$), respectivamente para o CHVNG e USF AF. O uso de calçado de baixo risco aumentou de 47% para 65% (incremento de 18%, $p > 0,05$) no CHVNG e de 34% para 47% (incremento de 13%, $p > 0,05$) na USF AF.

Conclusão: Verificou-se uma melhoria em todos os cuidados podológicos após 1 ano de seguimento em ambas as instituições. Observou-se que os utentes com maior grau de risco (grupo 3) tendem a apresentar melhores cuidados.

P030. IDADE, QUALIDADE DE VIDA, DIABETES E PSICOPATOLOGIA

M. Pereira, J. Ferreira, C. Neves, C. Esteves, R. Coelho, D. Carvalho

Clínica de Psiquiatria, Centro Hospitalar de S. João. Escola de Psicologia, Universidade do Minho. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de S. João. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

Introdução: Na literatura existem muitos estudos que identificam a idade do indivíduo como fator determinante para a qualidade de vida (QdV) na população geral. A ligação entre QdV e psicopatologia está estabelecida quer na população geral quer na população diabética onde a sua prevalência é maior.

Objectivo: Identificar o impacto da idade e da psicopatologia na QdV de doentes com diabetes tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

Métodos: Angariámos uma amostra de conveniência de 94 doentes com diabetes, 52 com DM1 e com uma idade média de $42,0 \pm 16,6$ anos. Para cumprir os objetivos aplicámos 3 questionários: um questionário biográfico, o Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL) e o Brief Symptom Inventory (BSI).

Resultados: Não encontramos diferenças significativas na QdV entre os doentes com DM1 e DM2 apesar de existirem diferenças significativas na idade dos dois grupos ($30,8 \pm 11,9$ vs $55,8 \pm 10,0$; $p \leq 0,001$). Estimámos que exista um decréscimo de 0,02 pontos no ADDQoL por cada ano de idade que passa independentemente do tipo de diabetes. No que concerne ao Índice de Sintomas Positivos do BSI constatámos, nesta amostra, que a educação tem um papel mediador crucial e que para cada ciclo de escolaridade completado se espera um decréscimo de 0,07 pontos no Índice de Sintomas Positivos. Comparando indivíduos com DM1 e DM2 observámos que os DM2 apresentam níveis significativamente mais altos de somatização ($0,52 \pm 0,07$ vs $0,64 \pm 0,09$; $p \leq 0,001$) mesmo controlando fatores confundidores.

Conclusão: Concluimos que, nesta amostra, os doentes com DM1, apesar da sua idade média inferior, demonstram os mesmos níveis de QdV do que os doentes com DM2 independentemente destes terem mais comorbilidades. A sintomatologia psicopatológica correlaciona-se significativamente com a QdV e contribui indireta e negativamente para o controlo metabólico.

P031. DIABETES MELLITUS E NEOPLASIA DO PÂNCREAS: UMA RELAÇÃO CONTROVERSA

B. Marques, M. Antunes, S. Guerreiro Castro, G. Magalhães, H. Gruner, A. Panarra, F. Rodrigues

IPO de Coimbra, EPE. Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE.

Introdução: A incidência de neoplasia do pâncreas (NP) em Portugal é de 1.400/ano, com sobrevida de 5% aos 5 anos. A relação entre NP em doentes com diabetes mellitus (DM) é controversa: a hiperinsulinemia e terapêutica com secretagogos parecem ser factores de risco. No entanto, a DM poderá ser secundária à destruição do parênquima pancreático ou parte de fenómeno paraneoplásico. A terapêutica cirúrgica curativa ocorre em 20% dos casos e, paradoxalmente, pode melhorar o controlo metabólico.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo dos doentes internados em hospital terciário com diagnósticos de NP (ICD-9 157) e DM (ICD-9 250) entre 2010 e 2014.

Resultados: Do total de 512 doentes com NP, foram incluídos 101 (19,7%) com DM: 57 do sexo masculino, com idade média de 70,8 anos (\pm DP:10,6). A DM foi diagnosticada em média 2,9 anos antes da NP, com HbA1c média de 8,5% e sobrevida mediana de 20,6 meses. Aquando do diagnóstico de NP, 49 doentes encontravam-se sob insulina e os restantes com terapêutica oral. Dos factores de risco para NP: 21 doentes apresentavam tabagismo > 30 UMA, 15 obesidade, 12 cirrose hepática e 5 pancreatite crónica. Quanto à histologia: em 51 doentes era adenocarcinoma ductal; 7 neoplasia mucinosa papilar intra-ductal; 3 tumores neuroendócrinos; 35 não realizaram cirurgia por irressecabilidade. A terapêutica foi cirúrgica em 61 doentes, sendo a maioria (56) submetidos a ressecção pancreática sub-total, com quimio/radioterapia associada em 36. Em 55 doentes o tratamento teve intuito paliativo.

Conclusão: Estudos epidemiológicos recentes sugerem que, dado o mau prognóstico da NP, é justificável a sua exclusão em doentes diabéticos recém-diagnosticados sem factores de risco. Esta pequena amostra está concordante com esses estudos, mostrando uma prevalência de DM superior à população em geral, em doentes com NP.

Não houve diferenças quanto à relação entre a localização, tipo histológico do tumor e controlo metabólico da DM.

P032. DIABETES A FIBROSE QUÍSTICA – ESTUDO DESCRITIVO DO CENTRO ESPECIALIZADO EM FIBROSE QUÍSTICA DO HOSPITAL DE SANTA MARIA

C. Silvestre¹, S. Guerra¹, F. Ferro², C. Lopes², P. Azevedo², M. Mascarenhas¹, C. Bárbara²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Introdução: A diabetes mellitus e a hiperglicemia intermédia são comuns em doentes com fibrose quística. A Endocrinologia integra a equipa multidisciplinar do Centro Especializado de Fibrose Quística do HSM-CHLN.

Objetivo: Caracterização dos doentes com fibrose quística do centro de Adultos seguidos na consulta de Diabetes do HSM-CHLN.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo e cross-sectional. Incluídos 8 de um total de 49 doentes com fibrose quística.

Resultados: A diabetes e a hiperglicemia intermédia a fibrose quística têm uma prevalência de 16% neste Centro, com uma incidência de 0,09% no ano de 2015. A média de idades é de 31 anos ± 9 anos (mínimo 21, máximo 48); 5 são do sexo feminino e 3 do masculino. No total, 3 têm o diagnóstico de diabetes: 2 diagnosticados na infância após prova de tolerância oral à glicose (PTGO), atualmente com sistema de infusão contínua de insulina e estado após transplante pulmonar, com agravamento metabólico, após o início de imunossuppressores. O terceiro caso foi diagnosticado aos 35 anos por HbA1c 6,8%, com PTGO normal, ainda sem necessidade de insulino-terapia, nem insuficiência exócrina, agravamento da função respiratória, perda ponderal ou aumento do número de infeções. Relativamente à hiperglicemia intermédia (4 intolerâncias à glicose, 1 alteração da glicemia em jejum), o diagnóstico foi feito em média aos 34 anos, por PTGO, associado a perda ponderal e agravamento da função respiratória em 60% e 75% dos doentes, respetivamente. Três dos doentes estão sob insulino-terapia, com ganho/manutenção ponderal.

Conclusão: A diabetes nesta população é uma comorbilidade importante, daí que o rastreio seja fundamental. Pelo caso destacado, realça-se o crescendo papel da HbA1c, numa altura em que a PTGO é o único método de rastreio aceite nesta população. O início de insulino-terapia deve ser precoce, principalmente pelas suas características anabolizantes.

P033. NECROBIOSE LIPÓDICA DIABETICORUM

R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, D. Magalhães^{1,2,3}, C. Esteves^{1,2,3}, E. Vinha¹, J. Queirós¹, P. Freitas^{1,2,3}, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A necrobiose lipídica diabetorum é uma manifestação cutânea rara descrita em 0,3% dos doentes diabéticos. Trata-se de uma doença crónica, com predomínio no sexo masculino, de progressão variável, que pode corresponder à primeira manifestação ou mesmo preceder o diagnóstico de diabetes mellitus (DM). A progressão das lesões cutâneas não se correlaciona com o grau de controlo glicémico. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, com localização preferencial na área pré-tibial, que surgem como pápulas pequenas e avermelhadas que progridem para placas com áreas de tecido atrófico castanho-amarelado, com depressão central e telangiectasias. A etiologia permanece por esclarecer, sendo sugerido a microangiopatia diabética como principal causa. Histologicamente caracteriza-se pelo

desenvolvimento de granulomas intersticiais envolvendo o tecido subcutâneo e a derme com áreas de degeneração do colagénio. Ocorre também redução do número de nervos intradérmicos e edema celular endotelial na transição da derme média para a derme profunda, alterações semelhantes às da retinopatia e nefropatia diabéticas. A complicação mais frequente é a ulceração secundária a trauma, tendo sido descritos raros casos de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. O curso da doença é geralmente indolente e recorrente apesar do tratamento.

Casos clínicos: Apresentam-se dois casos de necrobiose lipídica exuberante em doentes com DM tipo 1 internados por cetoacidose diabética por intercorrência infecciosa. Trata-se de uma mulher de 25 anos e um homem de 22 anos com diagnóstico de diabetes há 6 e 16 anos, respetivamente. Ambos partilham história de mau controlo metabólico e incumprimento terapêutico. Em nenhum dos dois são conhecidas outras lesões de órgão-alvo.

Discussão: A DM associa-se a múltiplas comorbilidades, todas com diferentes implicações na qualidade de vida do doente diabético. A dermatopatia da diabetes e as suas manifestações não são menos importantes, devendo o profissional de saúde possuir o conhecimento necessário ao adequado reconhecimento e abordagem destas lesões.

P034. GASTROPARESIA DIABETICORUM – UMA GRAVIDEZ DE RISCO!

D. Magalhães^{1,2,3}, R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, A. Saavedra^{1,2,3}, M.M. Costa^{1,2,3}, J. Queirós¹, P. Freitas^{1,2,3}, G. Namora⁴, N. Montenegro⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Obstetria e Saúde Materno-Fetal, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Introdução: A gastroparesia diabética (GPD) define-se por um atraso no esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica causada por neuropatia autonómica. Apenas 5% dos diabéticos tipo 1 e 1% dos diabéticos tipo 2 combinam o atraso do esvaziamento gástrico com sintomas típicos de gastroparesia. Tende a desenvolver-se com pelo menos 10 anos de evolução da diabetes e, na diabetes mellitus tipo 1 (DM1), apresenta-se tipicamente na 4ª a 5ª décadas de vida. Associa-se a labilidade glicémica marcada e a morbilidade significativa.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 32 anos, DM1 diagnosticada há 13 anos, com história de mau controlo metabólico por incumprimento terapêutico com A1c 8-9%. Iniciada insulino-terapia intensiva funcional há 1 ano, desde então com A1c média=6,5%. Sem lesões de órgão-alvo conhecidas. Dois internamentos há 6 meses por náuseas e vômitos incoercíveis, tendo sido diagnosticada GPD após realização de cintigrafia compatível com atraso marcado do esvaziamento gástrico (100% de retenção de radiofármaco às 3 horas) e endoscopia digestiva alta conclusiva de estase com grande quantidade de alimentos na cavidade gástrica (11 horas de jejum). Desde então medicada com domperidona antes das principais refeições e metoclopramida em SOS. Apesar de alertada da contraindicação formal para gravidez dada a presença de GPD grave, a doente engravidou, apresentando agravamento sintomático significativo pela hiperémese gravídica associada, com intolerância alimentar e distúrbios hidroeletrólíticos, que condicionou internamento às 7s+6d (idade gestacional estimada) de gestação. Introduzida gradualmente terapêutica combinada com metoclopramida, domperidona, ondasetron, droperidol, eritromicina e dexametasona. Por manter intolerância alimentar com desnutrição foi instituída nutrição parentérica com bolsa tricompartimentada às 8s+6d. Dada refratariedade à terapêutica instituída foi decidido após avaliação multidisciplinar proceder à interrupção médica da gravidez às 10s+2d.

Discussão: A GPD pode associar-se a morbilidade significativa com perda ponderal, compromisso nutricional e distúrbios ácido-base e

hidroeletrólitos graves. A gravidez nestas doentes pode, em casos extremos, implicar risco de morte.

P035. ATITUDES FACE À INSULINOTERAPIA DOS DOENTES DIABÉTICOS INTERNADOS NUM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA - ESTUDO RETROSPECTIVO

R. Capitão, F. Santos, C. Bello, C. Barreiros, C. Moniz, F. Serra, M. Oliveira, C. Vasconcelos

C.H.L.O.

Introdução: O internamento dos doentes com diabetes mellitus (DM) no serviço de Endocrinologia, tem como um dos principais objetivos otimizar a sua terapêutica.

Objectivo: Perceber quais as alterações induzidas na insulinoterapia dos diabéticos internados num Serviço de Endocrinologia.

Métodos: Foram analisados os processos clínicos dos doentes diabéticos internados no entre 2012-2014, cujo diagnóstico principal foi DM. Foi registado o esquema de insulinoterapia prévio ao internamento e à data de alta.

Resultados: Foram obtidos registos de 140 internamentos (52 homens e 88 mulheres) com idades médias de $61,4 \pm 18,3$ anos. O diagnóstico foi inaugural em 13 doentes e nos restantes o tempo médio da doença foi de $13,9 \pm 6,8$ anos. Os motivos principais de descompensação da DM foram o incumprimento terapêutico (44%), infecção (20%), progressão da doença (12%) e hipoglicémias (2%). Dos internamentos analisados, 41 doentes não eram insulinotratados (NIT) e 99 eram insulinotratados (IT), nos primeiros foi iniciada insulina em 21 dos doentes, com uma dose média de $28,9 \pm 13,9$ unidades distribuída por $2,1 \pm 1,3$ administrações. Nos IT foi suspensa a insulinoterapia em 2 casos. À entrada a média de administrações de insulina era de $54,6 \pm 36,1$ unidades distribuídas por $2,8 \pm 1,3$ injeções e, à data de alta, de $50,4 \pm 33,8$ unidades distribuídas por $2,7 \pm 1,4$ injeções. Dos IT, 44 doentes aumentaram a dose total de insulina (em média $15,8 \pm 14,4U$), 44 diminuíram (em média $17,4U$) e 11 mantiveram. Quanto ao número de injeções, 18 doentes diminuíram (em média $1,4 \pm 0,7$ unidades), 18 aumentaram (em média $1,6 \pm 0,8$) e 73 mantiveram o mesmo número de injeções.

Conclusão: O internamento em Endocrinologia resultou em alterações da terapêutica insulínica na maioria dos casos. O esquema terapêutico foi intensificado no mesmo número de doentes em que foi simplificado, demonstrando que a terapêutica é ajustada à situação clínica e que nem sempre um internamento por DM descompensada é sinónimo de necessidade de intensificação da terapêutica.

P036. PENTOXIFILINA NA NEFROPATIA DIABÉTICA – IMPACTO NA ALBUMINÚRIA E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

C. Tavares Bello, F. Sousa Santos, R. Capitão, C. Roque, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental-Hospital de Egas Moniz.

Introdução: A nefropatia diabética é a causa mais frequente de doença renal crónica a nível mundial. Caracteriza-se por alterações sustentadas na taxa de filtração glomerular e marcadores de lesão renal (albuminúria). Estratégias de protecção renal incluem controlo tensional, lipídico, cessação tabágica e medidas antiproteínuricas nomeadamente IECAs/ARAs. A pentoxifilina, inibidor do TNF alfa, está descrito como potencial agente adicional no retardamento da progressão da nefropatia diabética.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, longitudinal que avaliou evolução de marcadores de lesão renal e taxa de filtração glomerular em doentes diabéticos expostos a pentoxifilina com um seguimento clínico-laboratorial com duração mínima de 12 meses e

comparam-se resultados com uma população controlo não exposta à pentoxifilina. Utilizaram-se métodos estatísticos descritivos e os resultados são apresentados em média e desvio padrão.

Resultados: São analisados 87 doentes diabéticos, 50,6% do género feminino, com uma idade média de 67 ± 11 anos e um seguimento médio de 45 meses. Na população estudada a DM tinha uma evolução média de 18,8 anos, tendo 63% nefropatia e 16% doença cerebrovascular. Comorbilidades: hipertensão arterial (87%), dislipidemia (84%), obesidade (40%). 83% da amostra encontrava-se sob IECAs ou ARAs. Verificou-se um menor agravamento da função renal (elevação da creatinina - $0,13$ vs $0,16$ mg/dL; Redução da TFG $6,3$ vs $6,8$ mL/min/1,73 m²) e albuminúria (elevação da albuminúria - 15 vs 100 mg/g) na população exposta à pentoxifilina.

Conclusão: Apesar da ausência de significado estatístico verifica-se uma tendência para melhoria dos marcadores de lesão e função renal na população exposta à pentoxifilina. A dimensão da amostra é uma limitação da análise, no entanto, os resultados sugerem que a inflamação poderá ser um alvo terapêutico adicional no tratamento da nefropatia diabética.

P037. INSULINOTERAPIA INTENSIVA NA DIABETES MELLITUS TIPO 1

I. Gouveia, C. Neves, S.C. Oliveira, C. Esteves, M. Pereira, C. Arteiro, J.C. Maia, M.C. Redondo, A. Costa, C. Dias, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A insulinoterapia intensiva constitui a base do tratamento da DM1 e inclui a infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) e as múltiplas injeções diárias de insulina (MID). Existem, no entanto, poucas evidências que suportem a superioridade de cada uma destas opções terapêuticas.

Objectivo: Avaliar os efeitos da transição de MID para ISCI no tratamento da DM1.

Métodos: Estudo longitudinal retrospectivo de doentes que receberam tratamento com ISCI de Julho/2006 a Fevereiro/2014. Avaliámos os valores do peso, HbA1c, glicemia, perfil lipídico, creatinina, frequência semanal de episódios de hipoglicemia (< 70 mg/dL) e de hiperglicemia (> 200 mg/dL) bem como presença de complicações microvasculares. Os efeitos da ISCI foram comparados de acordo com os seguintes subgrupos: HbA1c pré-ISCI ($\leq 7,0\%$ vs $> 7,0\%$); idade (≤ 35 anos vs > 35 anos); distribuição por sexo; duração da doença (≤ 15 anos vs > 15 anos); e presença de complicações microvasculares. A análise estatística foi efectuada com recurso aos testes de Wilcoxon e Mann-Whitney. Os resultados são apresentados em médias \pm DP e percentagens. Um valor bilateral de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A amostra incluiu 85 doentes, 50 (58,8%) mulheres, com idade de 37 ± 11 anos e duração da doença de 15 ± 9 anos. Foi observado um decréscimo na frequência semanal de episódios de hipoglicemia [$3,0$ ($1,5-6,0$) vs $2,0$ ($1,0-3,9$); $p = 0,001$] e de hiperglicemia [$5,5$ ($3,0-7,0$) vs $2,5$ ($1,8-4,5$); $p < 0,001$]. No grupo de doentes com HbA1c pré-ISCI $> 7,0\%$ houve uma redução significativa da HbA1c [$0,25$ ($-0,45-0,80$); $p = 0,02$] após 6 meses do início do tratamento. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no valor da glicose em jejum e HbA1c nos doentes com HbA1c pré-ISCI $\leq 7,0\%$. Não foram observados episódios de coma hipoglicémico nem de cetoacidose diabética durante o estudo.

Conclusão: A terapêutica com ISCI é mais eficaz que a MID conforme demonstrado pela redução significativa dos episódios de hipoglicemia e hiperglicemia. Foi observado um benefício na redução da HbA1c com o tratamento com ISCI no subgrupo de doentes com pior controlo metabólico (HbA1c $> 7,0\%$).

P038. SE PODES VER OLHA, SE PODES OLHAR REPARA: UM CASO CLÍNICO EM DIABETES

R. Sousa, C. Moreira, J. Gonçalves

USF Infante D. Henrique. USF Viseu Cidade.

Introdução: A insuficiência pancreática exócrina pode ter múltiplas causas, entre as quais a pancreatite crónica ou as neoplasias do pâncreas. Clinicamente, manifesta-se por distúrbios gastrointestinais relativamente inespecíficos: diarreia, distensão abdominal, flatulência, perda de peso. Pode, contudo, associar-se também a agravamento de controlo glicémico no doente diabético.

Caso clínico: JR, 71 anos, sexo masculino, raça caucasiana, com antecedentes pessoais de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há 8 anos, osteoartrite do joelho, hipertrofia benigna da próstata, dislipidemia mista, polipectomia endoscópica do cólon. Hábitos: 140 g álcool/semana; não fumador. Seguido em programa de diabetes na USF, com consultas trimestrais, medicado com glicemipiride 4 mg id, metformina 1.000 mg 2id, pioglitazona 15 mg 2 id, saxagliptina 5 mg id, atorvastatina 10 mg id; hemoglobina glicada média de 7,1%. No espaço de 6 meses, nas consultas subsequentes de diabetes, apresentou aumento progressivo de HbA1c até valores de 9,8%, sem alteração do padrão alimentar ou exercício. Apenas quando questionado, revelou queixas de diarreia, distensão abdominal e dispepsia arrastadas, associadas e perda de 4 kg de peso em 6 meses. Foi referenciado a consulta de gastroenterologia e diabetes, tendo realizado RMN abdominal que revelou: “ausência de dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas; no parênquima pancreático identificam-se 3 quistos simples com 4, 5 e 3 mm localizados respetivamente no corpo, processo uncinato e cabeça pancreáticas; ligeira dilatação do canal pancreático principal; observam-se 2 adenopatias peri-céfalo-pancreáticas com 24 × 9 e 14 × 9 mm”, tendo sido diagnosticado com insuficiência pancreática. Foi revisto esquema terapêutico global, passando a estar medicado com insulina Lantus® 22U id, saxagliptina 5 mg id, pancreatina 2 id, com o qual se obteve HbA1c de 7,2% e razoável controlo das queixas gastrointestinais. A evicção alcoólica foi também aconselhada.

Discussão: Este caso sublinha a importância da avaliação global do doente diabético, com especial atenção aos sinais/sintomas de distúrbios gastrointestinais. A insuficiência pancreática exócrina por perda de parênquima funcionante está, frequentemente, associada a perda de função endócrina do pâncreas. O descontrolo dos valores glicémicos pode ser a face mais visível deste distúrbio. A não associação, por parte do médico, destas duas entidades pode levar a um atraso indesejável no diagnóstico.

P039. NÓDULOS SUBCUTÂNEOS SECUNDÁRIOS À ADMINISTRAÇÃO DE EXENATIDO EM TOMA SEMANAL – ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

S. Donato¹, D. Sargento², L. Uva³, L. Soares de Almeida³

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa. ²Serviço de Medicina III, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte. ³Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Introdução: O exenatido em administração semanal é uma terapêutica para a diabetes mellitus. Contém o mesmo princípio do que o exenatido em administração bidiária, mas encapsulado em microesferas de PLG para libertação prolongada. Um dos seus conhecidos efeitos secundários são nódulos cutâneos no local de injeção.

Objectivo: Avaliar os aspectos clínicos e histológicos destes nódulos cutâneos.

Métodos: Existem apenas três casos clínicos isolados descritos na literatura sobre o assunto. Estudámos uma população de doentes que

iniciou exenatido em administração semanal em consulta de Diabetes de Medicina Interna num Hospital Terciário em Lisboa. As amostras foram adquiridas por biópsia excisional e as lâminas observadas por um Dermatopatologista. Assim, o estudo foi baseado numa amostra de 22 indivíduos. Destes, seis foram excluídos por não terem reavaliação. Dos 16 indivíduos restantes, nove tinham esta dermatose. Destes, sete aceitaram fazer biópsia, mas dois foram excluídos. À semelhança do descrito na literatura, estas lesões não levaram ao abandono do medicamento e desapareceram completamente sem necessidade de terapêutica.

Resultados: Na nossa amostra, a derme e a epiderme não pareciam afectadas. Foi observada uma paniculite granulomatosa de predomínio septal, rica em eosinófilos, sem vasculite associada. Esta observação foi diferente dos casos previamente descritos na literatura, o que é, provavelmente, devido ao facto de os outros estarem associados a reacções mais exuberantes e não com os nódulos tipicamente associados a esta terapêutica. A circunstância de os nódulos desaparecerem completamente está, provavelmente, relacionada com a hidrolização da matriz PLG e sua subsequente eliminação em dióxido de carbono e água.

Conclusão: Há várias teorias sobre a fisiopatologia desta dermatose. Alguns advogam que é uma reacção de corpo estranho, outros que está relacionada com a ausência de enzima PLG e outros ainda que dizem ser uma reacção alérgica. São necessários mais estudos para definir exactamente qual o seu mecanismo causal.

P040. DIABETES MELLITUS: UNDEFINED TYPE

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Classification of diabetes mellitus maybe difficult at presentation. Uncommon types like LADA, MODY, secondary diabetes and genetic forms of insulin resistance are increasingly recognized.

Case report: PAACC, a male Caucasian patient aged 36, was assisted at the Emergency Department because of gastrointestinal complaints. Initial diabetes mellitus – serum glucose 318 mg/dL, glycosuria 3+, ketonuria 1+, pH 7.4, HCO₃ – 24 mmol/L – was diagnosed. Expoliative symptoms with 10 kg weight loss had began one year before and both parents presented type 2 diabetes. BMI – 18.2 kg/m². HbA1c – 11%; serum C-peptide levels 0.7 ng/mL. GAD antibodies were negative and common mutations of the HNF1A and GCK gene were excluded. Thyroid, adrenal and pituitary function were normal. Endoscopy showed gastritis, positive for helicobacter pylori. He was discharged on sitagliptin 100 mg/day, nateglinide 120 mg tid and glargine insulin 16 U/day. Six months later, gastroenterologic complains had resolved, there was a 7 kg weight gain, glycated hemoglobin was 6.7% and he was no longer using insulin; ophthalmologic examination revealed several microaneurisms. Six months later the patient was again using glargine insulin 14 U/day with HbA1c 6.5% and C-peptide levels remained undetectable. At the end of 5 years the patient is still on glargine insulin 10-16 U/day and the same oral agents with HbA1c 6.4% and C-peptide 1.1.

Discussion: The classification of diabetes mellitus in this patient is not straightforward. Age, family history, negative GAD, negative HNF and GCK mutations, absence of ketoacidosis, suppressed C-peptide levels, low dose insulin requirements 5 years after the initial diagnosis, and the early presence of diabetic retinopathy do not allow clear discrimination between type 1, type 2, LADA or MODY, and there is no evidence for secondary diabetes or genetic forms of insulin resistance.

P041. UM CASO DE ADENOMA HIPOFISÁRIO ECTÓPICO

P. Gouveia, E. Resende, M. Sá, M. Ferreira, S. Abreu

Hospital dos Marmeleiros, Centro Hospitalar do Funchal.

Introdução: O adenoma hipofisário ectópico (AHE) é uma neoplasia benigna da glândula hipofisária, que não envolve a sela turca. É um tumor raro, estando descritos 43 casos que envolvam o seio esfenoidal, dos quais 10 são não funcionantes. Pensa-se que podem surgir de um remanescente da bolsa de Rathke.

Caso clínico: Doente de 59 anos, sexo feminino, história de obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia, internada para esclarecimento de quadro de disartria e disfagia em ortostatismo acompanhada de cervicalgia na rotação lateral da cabeça, após queda com estiramento cervical, sem TCE. A tomografia computadorizada CE e cervical identificou volumosa lesão com componente de tecidos moles, centrada no corpo do esfenoide, que se estendia posteriormente pelo clivus até aos côndilos occipitais e ao arco anterior de C1. Avaliação analítica, incluindo perfil hormonal, sem alterações. Efetuada ressonância magnética CE, que clarificou que a lesão se localizava no interior do seio esfenoidal, com erosão do pavimento selar, mas sem invasão da mesma. Realizou biópsia transnasal - resultado histológico da lesão revelou aspetos consistentes com adenoma hipofisário, fazendo-se assim o diagnóstico de AHE não funcionante. Aguarda resultado imunohistoquímico.

Discussão: Trata-se de um caso de um tumor extremamente raro, AHE de localização esfenoidal, com a particularidade de envolvimento vertebral cervical, não descrito em bibliografia consultada.

P042. MACROADENOMA DA HIPÓFISE E DISFUNÇÃO ERÉTIL

C.A. Pereira, J. Cascais Costa, E. Dias, A. Silva, A. Rodrigues

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-Hospital Geral.

Introdução: Os adenomas da hipófise são os tumores que mais frequentemente afectam a sela turca. Representam 10 a 15% dos tumores intracranianos. Os tumores que excedem os 10 mm são designados por macroadenomas e os que são inferiores a 10 mm são os microadenomas. Alguns tumores produzem hormonas em excesso. A sua distribuição pelo sexo é muito semelhante ainda que o diagnóstico seja superior na mulher talvez pela amenorreia ser uma das manifestações desta condição clínica. Não existe diferença de distribuição pela raça. O pico de idade é entre os 30 e os 60 anos de idade. Os sintomas dos adenomas são: cefaleia, alteração da visão, alteração do ciclo menstrual da mulher, disfunção erétil e alteração do peso. O seu diagnóstico passa pelo doseamento hormonal no sangue e na urina. A ressonância magnética nuclear (RMN) permite o diagnóstico imagiológico. O tratamento frequentemente requer intervenção cirúrgica. Excepção constituem os prolactinomas que respondem a terapêutica médica com agonistas dopaminérgicos.

Casos clínicos: Os autores apresentam dois casos clínicos de dois macroadenomas em dois doentes do sexo masculino na quinta década de vida, seguidos em consulta de medicina interna. Ambos apresentam dislipidemia e obesidade como antecedentes pessoais. Ambos apresentam também disfunção erétil como manifestação clínica. Apresentavam analiticamente diminuição do doseamento da testosterona. Um dos doentes apresenta também uma diminuição do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, somatomedina C ou IGF-1 (IGF-I/SM-C). Foi realizada RMN tendo sido confirmado diagnóstico de macroadenoma por métodos imagiológicos. Reencaminhamento dos doentes para Neurocirurgia cuja decisão foi protelar a intervenção cirúrgica tendo sido instituída terapêutica hormonal oral com a qual se mantêm.

Discussão: Pareceu pertinente aos autores destacar a importância do diagnóstico precoce dos adenomas da hipófise permitindo a institui-

ção de terapêutica hormonal de substituição minimizando os sintomas associados a esta entidade clínica.

P043. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL ADÍPICA EM IDADE PEDIÁTRICA: EVOLUÇÃO FAVORÁVEL APÓS TERAPÊUTICA COM CLORPROMAZINA

J. Simões-Pereira¹, M. Silva Vieira¹, D. Salgado², M.C. Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: Os doentes com diabetes insípida central adípica (DICA) apresentam elevado risco de desidratação e hipernatremia severas, sendo neste sub-grupo de DI que se registam mais mortes.

Caso clínico: Doente com diagnóstico, aos 13 anos, de tumor hipotalâmico de células germinais, submetida a radioterapia sobre o crânio, medula e sobreimpresão sobre o tumor. Ainda durante a realização desta terapêutica foi enviada à Endocrinologia. Encontrava-se prostrada, com adipsia e anorexia. Apresentava-se pré-púbere, com estatura de 137 (-3,16 SDS) cm, peso de 26,4 (-4 SDS) Kg. Analiticamente, verificou-se hipernatremia (valor mínimo de 159 mmol/L), osmolalidade plasmática elevada (325 mOsm/Kg) e urinária normal (630 mOsm/Kg); observou-se também hipotireoidismo (TSH 0,66 µUI/mL, FT4 0,71 ng/dL) e hipocortisolismo (ACTH 12,8 pg/mL, cortisol sérico 6,6 µg/dL) centrais, IGF-1 indoseável e prolactina aumentada (37,9 ng/mL). Défice de somatotropina e hipocortisolismo confirmados na prova de hipoglicemia. A doente teve de ser submetida a entubação nasogástrica dado não ter cumprido as recomendações de ingestão hídrica e alimentar. Foi medicada com levotiroxina, hidrocortisona e desmopressina. Como o quadro clínico não reverteu, iniciou também terapêutica com clorpromazina 6,25 mg/dia. Após 1 mês, foi possível remover a sonda, mantendo a alimentação oral e melhoria da sede. Analiticamente, verificou-se normalização dos desequilíbrios hormonais. Aos 16 anos iniciou terapêutica com somatotropina, tendo a velocidade de crescimento aumentado de 0 para 5 cm/ano. Atualmente, encontra-se assintomática, colaborante e com bom estado geral. Pretende-se iniciar indução pubertária assim que obtiver uma estatura dentro dos percentis desejados.

Discussão: A DICA é uma condição rara, sendo difícil estabelecer o seu diagnóstico e tratamento. Estudos anteriores reportaram que a clorpromazina promove uma melhoria da sensibilidade dos osmoreceptores. A clorpromazina, um dos fármacos recomendados off-label nestes doentes, encontra-se contraindicada em crianças, sobretudo em casos de hipocortisolismo, pelo elevado risco de hipoglicemia. Com esta doente, pretendemos alertar para a importância do correto diagnóstico de DICA e corroborar a eficácia deste fármaco -clorpromazina-, em associação com a ingestão de água e desmopressina.

P044. DIABETES INSÍPIDA E LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA: CORRELAÇÃO GENOTÍPICA/ FENOTÍPICA?

M.M. Costa^{1,2,3}, S. Belo^{1,2,3}, P. Souteiro¹, J.L. Castedo^{1,2}, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A diabetes insípida central (DIC) é uma complicação rara da leucemia mielóide aguda (LMA), que ocorre em menos de 0,6% dos doentes e que está associada a alterações dos cromossomas 3 ou 7. A DIC pode preceder, ocorrer simultaneamente ou posteriormente ao diagnóstico de LMA.

Caso clínico: Homem de 51 anos, sem antecedentes de relevo ou medicação habitual. Em março 2015 iniciou poliúria, polidipsia, astenia e emagrecimento. Recorreu ao serviço de urgência em junho os sintomas foram interpretados no contexto de infeção urinária e teve alta

com antibiótico. Por persistência das queixas recorreu de novo ao serviço de urgência apresentando-se desidratado e com equimoses nas coxas e tronco. O estudo analítico foi sugestivo de LMA (Hb 8,8 g/dL, leucócitos $13,03 \times 10^9/L$, neutrófilos 0,87, 46% blastos) com cariótipo 45, XY,inv(3)(q21q26),-7(20). No internamento de Hematologia, onde iniciou quimioterapia de indução, constatada hipernatremia [159 mEq/L (135-145)], hiperosmolaridade plasmática [332 mOsm/Kg (282-300)], osmolaridade urinária no limite inferior do normal [187 mOsm/kg (50-1200)] e balanço hídrico negativo pelo que foi solicitada avaliação por Endocrinologia. A TC hipofisária revelou hipófise com normal morfologia e dimensões, admitindo na região mediana/paramediana direita, área de hipocaptção. Por suspeita de diabetes insípida central iniciou empiricamente desmopressina nasal 5 µg bid. Com a instituição da terapêutica, apresentou regressão da hipernatremia e resolução da poliúria e poliúria. Teve alta medicado com desmopressina oral 0,06 mg bid e foi orientado para consulta. Por não ter apresentado resposta à quimioterapia de indução, foi novamente internado de agosto a outubro para quimioterapia salvage pelo que ainda não realizou RM. Atendendo ao contexto clínico não realizou prova de restrição hídrica.

Discussão: No caso descrito a clinica da diabetes insípida levou ao diagnóstico de LMA. As alterações citogenéticas encontradas estão descritas na literatura como associadas ao desenvolvimento de DIC na LMA, porém, as causas desta associação não estão totalmente estabelecidas.

P045. ACROMEGALIA E RISCO NEOPLÁSICO – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

D. Magalhães^{1,2,3}, E. Vinha¹, J. Pereira⁴, L. Castro⁵, J. Lopes⁵, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Neurocirurgia; ⁵Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Introdução: A acromegalia resulta da hipersecreção crónica de hormona de crescimento (HC) e de fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1). A ambos se reconhece um papel preponderante na regulação da proliferação e diferenciação celulares. A mais forte correlação existe entre acromegalia e cancro colorrectal.

Caso clínico: Mulher de 33 anos sem antecedentes médico-cirúrgicos de relevo. Referenciada à consulta de Endocrinologia por macroacidentaloma hipofisário, diagnosticado no decurso de estudo de cefaleia crónica. Referia desde os 25 anos história de crescimento das extremidades e dos tecidos moles (aumento do calçado em 3 números, aumento dos anéis, aumento do nariz e dos lábios), hiperidrose e irregularidades menstruais desde a menarca aos 13 anos. Não apresentava galactorreia, estigmas de cushing ou alterações visuais recentes. Doseamentos basais de HC 74,8 ng/mL (< 8) e de IGF-1.695 ng/mL (115-357). Efetuou prova de tolerância à glicose oral com nadir de HC 24,2 ng/mL. Não apresentava deficiências hormonais. Foi submetida a ressecção endoscópica transesfenoidal de macroadenoma da hipófise cujo resultado anatomopatológico evidenciou adenoma hipofisário com expressão de HC e TSH. No rastreio das comorbilidades foi-lhe diagnosticado um bócio multinodular colóide não funcionante, e na colonoscopia evidenciaram-se diverticulose, um pólipó de 2 mm aos 50 cm da margem anal e uma formação polipóide de 10mm adjacente ao orifício apendicular, cujos resultados histológicos foram de pólipó hiperplásico e tumor neuroendócrino, respetivamente. Foi realizada hemicolecotomia direita com diagnóstico anatomopatológico de tumor neuroendócrino bem diferenciado (G1) pT1bN0RO.

Discussão: A acromegalia associa-se a risco aumentado de tumores benignos e malignos de múltiplos órgãos. A esperança média de vida está reduzida nestes doentes pelo que é fundamental a vigilância e

rastreio periódicos das comorbilidades associadas, de forma a permitir o diagnóstico precoce e o tratamento atempado das mesmas.

P046. SÍNDROME DE KALLMANN – CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E ENDOCRINOLÓGICA DE 3 CASOS

A. Saavedra^{1,2,3}, E. Rodrigues^{1,2,3}, M. Lemos⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar S. João. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior.

Introdução: Hipogonadismo hipogonadotrófico congénito (HHC) é um distúrbio raro que pode ocorrer isoladamente ou associado a outras anomalias do desenvolvimento. Quando está presente anosmia/hiposmia é designado por S. Kallmann (50% dos casos de HHC).

Casos clínicos: Caso A: 18 anos (idade ao diagnóstico: 18 anos). Enviado por atraso pubertário (reconhecido durante consulta de ORL por anosmia) – diminuição do volume testicular (ecografia: D 9 × 10 × 11 mm, E 10 × 11 × 12 mm), pénis com 45 mm, pilosidade escassa, sem ginecomastia. Idade óssea: 14 anos. Antecedentes de criptorquidia unilateral e orquidopexia aos 5 anos. Caso B: 28 anos (idade ao diagnóstico: 18 anos). Enviado por atraso pubertário - ausência de pilosidade e testículos pequenos (ecografia: D 13 mm, E 12 mm), ginecomastia bilateral e hiposmia. Idade óssea: ~1,5 anos inferior à idade cronológica. Outros antecedentes: surdez bilateral (prótese auditiva), cardiomiopatia congénita (defeito septo AV), atraso cognitivo, carcinoma papilar da tiróide. Caso C: 22 anos (idade ao diagnóstico: 13 anos). Identificada criptorquidia (orquidopexia direita em 2008) e atraso pubertário durante avaliação de rotina em pediatria (volume testicular diminuído – ecografia: D 12 × 5 × 11 mm, E 15 × 7 × 9 mm; pénis pequeno para a idade; sem ginecomastia; referia anosmia). Idade óssea sobreponível à idade cronológica. Estudo analítico dos 3 doentes compatível com hipogonadismo hipogonadotrófico. RM hipofisária/cerebral dos doentes A e C, sem visualização dos bolbos olfactivos. TC base do crânio do doente B com hipoplasia do vérmis, alargamento do VI ventrículo e hipodensidade periventricular frontal direita. Ausência de história familiar relevante nos 3 casos; estudo genético em curso. Actualmente estão medicados com testosterona i.m., tendo-se verificado melhoria dos caracteres sexuais (virilização completa no doente C).

Discussão: O diagnóstico de S. Kallmann pode ser desafiante, dado ser estabelecido maioritariamente em adolescentes/adultos jovens tal como nos casos apresentados, requerendo diferenciação com atraso pubertário constitucional. Embora com manifestações comuns, cada caso descrito apresenta características específicas traduzindo a heterogeneidade desta síndrome.

P047. SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO – UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

D. Magalhães^{1,2,3}, R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, J. Queirós¹, P. Freitas^{1,2,3}, E. Vinha¹, D. Pignatelli¹, J. Pereira⁴, D. Vieira⁵, L. Sampaio⁵, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Neurocirurgia; ⁵Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Introdução: O diagnóstico de síndrome Cushing é desafiante dado que nenhum dos vários exames laboratoriais disponíveis possui a acuidade diagnóstica ideal. A complexidade do diagnóstico aumenta na doença cíclica, caracterizada por hipersecreção periódica de cortisol alternada com períodos de secreção normal, traduzindo-se

em recidivas e remissões clínicas e bioquímicas que exigem uma monitorização rigorosa e adequada coordenação com testes de confirmação.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 32 anos, com hipertensão arterial desde há 10 anos e obesidade. Referia nos últimos 4 meses aumento ponderal ≈ 20 kg com obesidade de predomínio central com deposição adiposa dorsocervical e supraclavicular, descontrolo tensional, hirsutismo, face em lua cheia com plétora facial e acne, estrias vinosas abdominais e axilares, equimoses fáceis, fraqueza muscular e edema dos membros inferiores. Analiticamente: cortisol(manhã/tarde) 33,8/31,7 $\mu\text{g/dL}$ (6,2-19,4/2,3-11,9), ACTH (manhã/tarde) 52,5/29,6 ng/L ($< 63,3$), cortisol livre urinário (CLU) 930 $\mu\text{g/dia}$ (36-137), cortisol na prova de frenação noturna com dexametasona 24,3 $\mu\text{g/dL}$ ($< 1,8$). A ressonância magnética hipofisária identificou pequeno foco de hipocaptação na vertente lateral do lobo esquerdo da adenohipófise com ≈ 4 mm. Realizou prova de frenação com baixa dose de dexametasona 3 meses depois com cortisol final de prova de 1,3 $\mu\text{g/dL}$. Reavaliada na consulta 4 meses depois apresentava-se clinicamente melhor. Mais tarde registou-se agravamento clínico. Foram realizados doseamentos periódicos de cortisol salivar: 0,680/0,223/0,395/1,680 $\mu\text{g/dL}$ ($< 0,32$). Repetiu ressonância que documentou ligeiro aumento da área hipocaptante com $\approx 5,3$ mm. Foi repetida prova de frenação com baixa dose de dexametasona com cortisol 31,3 $\mu\text{g/dL}$ e efetuada prova de frenação com alta dose de dexametasona com cortisol inicial e final de 29,5 e 16,3 $\mu\text{g/dL}$, respetivamente, confirmando-se ACTH dependência (74,7 pg/mL). A doente foi submetida a cirurgia em 16/11/2015.

Discussão: O caso relatado trata-se de uma doença de Cushing cíclica. A duração dos períodos de secreção normal/anormal de cortisol pode variar de forma significativa, pelo que o seu correto diagnóstico revela-se um desafio à prática clínica.

P048. PROLACTINOMAS GIGANTES – A PROPÓSITO DE 4 CASOS

C. Neves, T. Rego, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral.

Introdução: Os prolactinomas gigantes representam 2-3% dos adenomas hipofisários produtores de prolactina (PRL). Definem-se por diâmetro ≥ 40 mm, extensão extrasselar, PRL > 1.000 ng/mL , sintomas de efeito de massa e ausência de co-secreção de GH ou ACTH. Os fármacos dopaminérgicos são a 1ª linha terapêutica.

Casos clínicos: Uma mulher de 63 anos (caso 1) e 3 homens de 28, 28 e 40 anos (casos 2, 3, e 4), foram observados pelos autores entre 2011 e 2015. Na 1ª doente, com acuidade visual diminuída e cefaleias, documentou-se em RM massa selar ($42 \times 32 \times 32$ mm) com invasão dos seios cavernosos e compressão quiasmática e PRL 6.574 ng/mL . Objectivou-se redução tumoral (20×30 mm) e normalização da PRL sob bromocriptina 15 mg/dia . Dos doentes do sexo masculino, 2 apresentavam cefaleias, sendo a acuidade visual diminuída e disfunção sexual comum a todos. Doseou-se PRL 7.696, 1.465 e > 2.040 ng/mL , nos casos 2, 3 e 4, respetivamente. Em RM documentaram-se lesões de 62, 52 e 41 mm com invasão dos seios cavernosos e compressão quiasmática. Dois homens foram submetidos a cirurgia previamente à observação pelos autores. No caso 2, após cirurgia, instituiu-se cabergolina 1 mg/semana , documentando-se redução tumoral (18 mm) e descida de PRL (53,8 ng/mL). No caso 3, a ocorrência de apoplexia hipofisária determinou neurocirurgia pterional, complicada de hemiparesia esquerda e ptose palpebral. Sob bromocriptina 7,5 mg/dia , verificou-se redução tumoral (9,4 mm) e normalização da PRL. O 4º doente apresentou redução da lesão (30 mm) e normalização da PRL 3 meses após bromocriptina 5 mg/dia . Em todos foi observada melhoria da acuidade visual.

Discussão: Os prolactinomas gigantes são mais prevalentes nos homens, e a literatura descreve responderem de forma rápida aos agonistas dopaminérgicos como ocorreu nos nossos doentes. A cirurgia deve ser reservada a algumas situações de apoplexia, a correção de fístulas de líquido ou nos raros casos de ausência de resposta à terapêutica médica.

P049. GIGANTISMO - A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

T. Rego, C. Neves, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Central-Hospital Curry Cabral.

Introdução: O gigantismo hipofisário é uma doença rara, habitualmente esporádica que resulta da hipersecreção de hormona de crescimento (GH) por adenoma hipofisário, antes do encerramento das epífises.

Casos clínicos: Caso 1: rapaz, 20 anos, referenciado à consulta de Endocrinologia por suspeita de gigantismo durante investigação de discrepância de estatura com o irmão gêmeo (1,91 m vs 1,69 m). Ganho estatural desproporcional relativamente ao irmão a partir dos 12 anos. Estatura previsível familiar 168 $\text{cm} \pm 10$ cm . Exame objectivo: estatura 1,91 m, barba escassa, pirâmide nasal e extremidades acrais volumosas, genitais externos de adulto. Do estudo analítico: GH 15,4 ng/mL (0,06-5), IGF-1 1.498 ng/mL (127-424), prolactina 192 ng/mL (2,5-17), FSH5,3 mUI/mL (0,7-11,1), LH1,8 mUI/mL (0,8-7,6) e testosterona total 1,1 ng/mL (2,6-16); PTGO sem disglucemia, nadir de GH 14,5 ng/mL . A ressonância magnética (RM) revelou macroadenoma hipofisário (18×13 mm) com extensão sub-selar. Submetido a cirurgia transfenoidal. Diagnóstico histológico: adenoma produtor de GH e prolactina. Sem critérios de cura pós-cirurgia (nadir de GH na PTGO 2,47 ng/mL) e PRL 120 ng/mL , iniciou Octreotido LAR 30 mg e Cabergolina. Caso 2: rapaz, 22 anos, observado em Endocrinologia por suspeita de gigantismo/acromegalia. Nos últimos 3 anos aumento do volume das mãos e pés e agravamento de prognatismo. Estatura previsível familiar 175 $\text{cm} \pm 10$ cm . Exame objectivo estatura 1,86 m, fâcies dismórfica e extremidades acrais volumosas. Nas análises: GH 38,7 ng/mL (0,06-5), IGF-1 1.450 ng/mL (55-360). A RM revelou macroadenoma hipofisário ($24 \times 22 \times 19$ mm) com expansão supra-selar. Iniciou Octreotido LAR 30 mg e foi submetido a cirurgia transfenoidal. Diagnóstico histológico: adenoma produtor de GH. Sem critérios de cura após cirurgia, nadir de GH na PTGO 1,5 ng/mL , pelo que manteve terapêutica médica.

Discussão: O crescimento excessivo na adolescência com estatura final superior à familiar permite afirmar nestes 2 casos de somatotrofinoma o diagnóstico de gigantismo. A idade jovem, grande dimensão dos tumores e também no primeiro caso a secreção plurihormonal justificam a indicação de estudo genético que se perspetiva.

P050. HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGHERHANS – UMA DOENÇA RARA EM ADULTOS

A.M. Monteiro¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Consulta de Grupo Hipófise, Hospital de Braga.

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) engloba um largo espectro de doenças que se caracterizam pela proliferação e infiltração de órgãos por células de Langerhans patológicas. É uma doença rara e de etiologia desconhecida. As manifestações clínicas estão intimamente relacionadas com o padrão de infiltração, podendo atingir qualquer órgão. Na maioria dos doentes, a HCL está

limitada apenas a um órgão ou sistema, contudo pode apresentar-se como doença multissistêmica.

Caso clínico: Mulher de 25 anos, com antecedentes de epilepsia desde a infância e de hemangioma cavernoso do osso frontal esquerdo diagnosticado na adolescência. Recorreu ao serviço de urgência por diminuição progressiva da acuidade visual nos últimos meses. Referia concomitantemente amenorreia secundária, poliúria e poli-dipsia com meses de evolução. Apresentava amaurose quase total à esquerda e hemianopsia à direita. A TC cerebral que revelou uma lesão selar e suprasselar. O estudo adicional com RM evidenciou uma lesão sólida de 20 mm, com áreas de transformação cístico-necróticas, de localização suprasselar e envolvendo a haste hipofisária e o quiasma ótico. O estudo endocrinológico confirmou panhipopituitarismo, tendo iniciado as terapêuticas de substituição adequadas. Realizou craniotomia para biópsia de lesão quiasmática, cuja histologia revelou histiocitose de células de Langerhans. A avaliação adicional evidenciou envolvimento ósseo no íliaco direito, na cabeça do fêmur direito e na diáfise distal do fêmur esquerdo. Foi submetida a RT estereotáxica das lesões selar e RT convencional direcionada ao íliaco direito. Atualmente, a doente apresenta estabilidade das lesões e sem evidência de envolvimento de outros órgãos.

Discussão: A doente referida apresenta uma forma de HCL multissistêmica e com envolvimento de órgãos de risco. A raridade, a heterogeneidade de manifestações, a predileção pelo envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise e a ausência de consenso para o tratamento de adultos com HCL constituem fatores de relevância para a divulgação deste caso.

P051. RECURRING SUBCLINICAL ATYPICAL CUSHING DISEASE

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Besides classical Cushing disease, other variants like Carney Complex, McCune-Albright syndrome, familial isolated pituitary adenoma, intermediate lobe adenoma and cyclic Cushing disease are recognized.

Case report: ASB is a caucasian female patient aged 29. Two years ago, she developed headaches, weight gain - BMI 22.8 kg/m²; UP - 79 cm - cutaneous abdominal striae and oligomenorrhea. Blood pressure was normal and she was normoglycemic. NMR scan revealed a pituitary lesion 19 × 13 mm with homogenous contrast uptake, and thickening of the infundibulum. ACTH (pg/mL)/cortisol (µg/dL) measurements at 8h, 19h and 24h were: 48/20; 36/14; and 32/14; 24h urinary cortisol 1,059 µg. ACTH/cortisol after 1.0 mg dexamethasone were 17/9. ACTH/cortisol after low (0.5 mg) and high (2 mg) doses dexamethasone qid were at 48h 46/15 and after 96h 12/0.7. In the CRH test (100 µg) ACTH/cortisol at 0, 5, 10, 15, 30, 60 and 120 min were - 44/32; 39/29; 42/28; 47/29; 57/31; 70/35 and 57/33. The transphenoidal approach was used to remove the pituitary lesion. A macroadenoma was found with positive immunohistochemistry for ACTH. Three months later with the same clinical complaints and with amenorrhea, ACTH and cortisol values were 44/17, 24h urinary cortisol 838 µg and after 1.0 mg dexamethasone 44/23. NMR imaging revealed no lesions but the infundibular thickening persisted. Octreotide 20 mg, im, monthly was prescribed.

Discussion: Classical Cushing's disease is a monoclonal pituitary tumor sometimes with mutations of the Kip1 gene. These are generally small and surgery remains the best curative option. Other more rare variants are being increasingly recognized. We believe this is one such case: subclinical Cushing's disease, a macronodular lesion with infundibular extension. These data may suggest a intermediate lobe lesion. The possibility of cortisol resistance, was excluded. Since

the patient is young and childless octreotide was chosen instead of surgery.

P052. ADULT ACQUIRED ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

A.F. Martins, J.M. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) generally presents as puberty delay merging with adult hypogonadism and infertility. Even in cases with a genetic basis, adult hypogonadism may be transient and recovery may spontaneously occur, even if this may be only temporary.

Case report: ALA a caucasian female patient aged 39 was referred because of infertility. She is a healthy woman with no regular medications. Menarche at age 10, regular menses, with no hirsutism. Married at 26 with an uneventful pregnancy at 29. At 30, a new pregnancy was interrupted by choice. Hormonal contraception used for some years. A third pregnancy, at 37 with spontaneous abortion. Since then infertility. Amenorrhea is present for nine months. Physical examination (BMI - 22.4 kg/m²) was normal. A medroxyprogesterone test was negative. Endocrine evaluation: FSH 3 UI/L, LH 1 UI/L, estradiol < 20 pg/mL, androstenedione 1.4 ng/mL, total testosterone < 20 ng/dL, prolactin 4 ng/mL, anti-mullerian hormone 1.65 ng/mL. Pelvic sonography revealed an uterus 8 × 5 × 4 cm, right ovary 20 × 13 mm, left ovary 35 × 21 mm. NMR imaging revealed a normal pituitary. A LHRH test (100 µg, ev at time 0) was performed with the following FSH/LH results at 0, 30, 60, 90 and 120 min: 11/8; 15/29; 18/29; 18/22 and 16/19. A five month course of clomiphene citrate and later a five month course of rhLH/rhFSH for 10 days, were unsuccessful regarding ovulation.

Discussion: IHH generally presents as puberty delay and adult hypogonadism. Anosmic (Kallmann syndrome) and normosmic forms are described. 15 major gene locus have been identified but account for less than 20% of all reported cases. This case is rather unique because: 1) IHH with evidence for hypothalamic defect; 2) adult acquired form; 3) no evidence exists for pituitary organic disease, systemic condition or drug use. LHRH treatment with the use of a subcutaneous pump is being considered.

P053. PROLACTINOMA GIGANTE – UMA DOENÇA “PSIQUIÁTRICA”?

R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, J. Queirós¹, J. Pereira⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar de São João, EPE.

Introdução: Os prolactinomas gigantes (> 4 cm de maior diâmetro) são raros, 0,5% dos adenomas hipofisários. Além da sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, apresentam frequentemente sinais de efeito de massa com alterações neurológicas.

Caso clínico: Sexo feminino, 25 anos, nulípara, menarca aos 13 anos e interlúnios irregulares. Portadora da mutação BRCA e com patologia hipofisária diagnosticada aos 15anos na sequência de amenorreia (analiticamente com hiperprolactinemia), tendo efectuado tratamento com bromocriptina durante 2 anos. Apresentava síndrome depressiva interpretada como secundária a falecimento materno 4 anos antes por cancro da mama, medicada com fluoxetina e loflazepato etilo. Quadro de cefaleias paroxísticas e défices mnésicos com 2 meses de evolução de carácter progressivo e interferência no quo-

tidiano. Na semana anterior com hipersonolência diurna, lentificação psicomotora, vômitos matinais e perda de autonomia nas atividades vida diárias, pelo que recorre ao SU. À admissão sonolenta, humor depressivo, lentificação psicomotora, marcha atáxica e edema papilar. O TC cerebral relatou volumosa lesão expansiva no seio esfenoidal, sela turca e cisterna supraselar com componente quístico/sólido, marcada hidrocefalia obstrutiva, compatível com adenoma hipofisário invasor. Iniciou dexametasona e foi submetida a derivação ventricular externa (DVE) frontal direita, complicada com volumoso hematoma extradural com efeito de massa e necessidade de craniotomia. Por manter hidrocefalia obstrutiva foi reoperada com colocação de nova DVE e posteriormente de válvula ventrículo-peritoneal. Estudo hormonal: hiperprolactinemia 7.615 ng/mL (ref. 4,8-23,3), sem evidência de hipopituitarismo, estabelecendo o diagnóstico de prolactinoma. Melhoria da sintomatologia, sem défices neurológicos de novo, e RM com evolução favorável (prolactinoma gigante 52 × 30 × 33 mm invasivo com moderada hidrocefalia supratentorial). Na alta com prolactinemia 12,2 ng/mL, medicada com hidrocortisona 30 mg/dia e cabergolina 0,5 mg 2 vezes/semana. Redução marcada das dimensões do prolactinoma após tratamento, suspendeu hidrocortisona após prova de tetracosactídeo e reiniciu atividade laboral.

Discussão: Caso demonstrativo de prolactinoma gigante em mulher jovem e patologia psiquiátrica coexistente, que poderá levar à subvalorização da sintomatologia e atrasar o diagnóstico e tratamento.

P054. UM CASO DE HIPOPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

C. Faria, M. Lemos, E. Nobre, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, CHLN-Hospital de Santa Maria.

Introdução: A síndrome de DiGeorge (SDG) engloba um grupo de doenças fenotipicamente semelhantes como a Síndrome Velocardiofacial (VCF) e a síndrome da anomalia facial conotruncal (CTAF syndrome) que se caracterizam por uma deleção do braço longo do cromossoma 22. As alterações endócrinas mais frequentes da SDG são o hipoparatiroidismo, presente em cerca de 80% dos casos, e o déficit de hormona de crescimento. Apresentamos o caso de uma doente cuja primeira manifestação da doença foi um episódio convulsivo no contexto de hipocalcemia grave. A associação de hipotiroidismo a esta patologia é pouco frequente e apenas recentemente foi descrita.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, actualmente com 27 anos, com AP de episódios convulsivos de início na infância, atraso do desenvolvimento estatura-ponderal, atraso da dentição, púrpura trombótica trombocitopénica e obesidade, seguida até os 18 anos na Consulta de Endocrinologia Pediátrica onde foi efectuado o diagnóstico de hipoparatiroidismo primário de etiologia não esclarecida, tendo sido medicada com Cálcio e Rocaltrol®. Foi ainda medicada com hormona do crescimento, por período que se desconhece. Após transferência para a nossa consulta, verificou-se ainda a existência de um hipotiroidismo subclínico de etiologia não auto-imune, tendo sido medicada com levotiroxina. Apesar do fenótipo da doente ser pouco característico, perante a coexistência das patologias acima descritas, a doente foi enviada à Consulta de Genética. Nesta altura e aos 22 anos de idade, foi-lhe detectada uma deleção no braço longo do cromossoma 22 ao nível da banda 22q11.2, compatível com SDG.

Discussão: O diagnóstico da SDG pode ser desafiante quando o fenótipo é incomum, com o conseqüente atraso no seu diagnóstico, que neste caso foi feito apenas na idade adulta. Pela possibilidade de associação a esta síndrome, outras endocrinopatias além do hipoparatiroidismo primário devem ser pesquisadas, nomeadamente alterações da função tiroideia.

P055. QUEM “NÃO” SAI AOS SEUS, DEGENERA... HIPOPARATIROIDISMO COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE SÍNDROME DE DIGEORGE

A. Gonçalves Ferreira, B. Dias Pereira, M.C. Cordeiro, J. Portugal

Hospital Garcia de Orta.

Introdução: O hipoparatiroidismo é uma doença infrequente, caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH ausente ou inapropriadamente baixa. Manifesta-se por parestesias, cãibras, tetania, laringospasmo, convulsões e disritmias. Pode ter causas adquiridas ou hereditárias. Uma causa hereditária rara é a síndrome de DiGeorge (SDG), caracterizada por alterações faciais, anomalias cardíacas, hipoplasia do timo e hipocalcemia por hipoplasia/aplasia das paratiróides. A penetrância do hipoparatiroidismo na SDG varia entre 49-80,4%. A gravidade da hipocalcemia na SDG é variável, desde sintomática grave até déficit subclínico que se manifesta apenas em intercorrências como infecção ou cirurgia.

Caso clínico: Homem, 26 anos, admitido no Serviço de Urgência por crise convulsiva tónico-clónica generalizada. Anamnese e exame físico irrelevantes para o contexto. TC-CE sem alterações. Bioquimicamente apresentava hipocalcemia (6,8 mg/dL). Em internamento de Neurologia apresentava, adicionalmente, hiperfosfatemia (5,1 mg/dL), PTH inapropriadamente baixa (5,8 pg/mL) e vitamina D inóseável. A hipocalcemia por hipoparatiroidismo foi considerada como etiologia do quadro clínico. Iniciou suplementação com cálcio e vitamina D, não desenvolvendo nova sintomatologia. Em consulta de Endocrinologia de realçar história prévia de apoio psicológico por isolamento social e reduzidas habilitações literárias comparativamente aos pais e irmão. Fenotipicamente apresentava “olhos em amêndoa”, distância interpupilar aumentada e pavilhões auriculares pequenos e rodados, sem baixa implantação. Dado o fenótipo facial, o padrão cognitivo-comportamental e o hipoparatiroidismo, colocou-se a hipótese de SDG. Esta foi confirmada por amplificação multiplex de sondas dependentes de ligação, com detecção de microdeleção em 22q11.2 (regiões LCR-A a LCR-D). A avaliação ecocardiográfica foi normal. Foi referenciado a consultas de aconselhamento genético e de suporte psicológico.

Discussão: Este caso realça a necessidade de ter sempre em consideração, no diagnóstico diferencial de hipoparatiroidismo não cirúrgico em idade adulta, todas as suas causas genéticas, uma vez que existem fenótipos subtis potencialmente subdiagnosticados em idade pediátrica.

P056. VARIANTE HOMOZIGÓTICA RARA DO GENE CASR EM DOENTE COM HIPOPARATIROIDISMO

M. da Silva-Vieira¹, D. Macedo¹, N. Fabien², R. Domingues³, B. Cavaco³, V. Leite¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Service d'Immunologie, UF Autoimmunité, Centre de Biologie Sud, Centre Hospitalier Lyon Sud. ³Unidade de Investigação em Patobiologia Molecular, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: O hipoparatiroidismo associado a mutação ativadora do gene CASR apresenta uma transmissão autossómica dominante, sendo esperado encontrar nestes doentes a variante patogénica em heterozigotia.

Caso clínico: Sexo feminino, 20 anos, antecedentes pessoais de cataratas bilaterais (operada aos 16 anos). Sem antecedentes familiares relevantes. Saudável até aos 18 anos, altura em que apresenta quadro de convulsões tónico-clónicas generalizadas. A doente nega sintomas precedentes (imediatamente ou nas semanas/meses que precederam o episódio). Não foram descritas alterações no exame

objetivo (EO) realizado no SU do hospital da área de residência. Realizou análises gerais (que não incluíram metabolismo fosfo-cálcico) que não revelaram alterações. Na TAC-CE verificaram-se calcificações nos núcleos da base (CNB). Medicada com anti-convulsivante e referenciada a consulta de Neurologia para estudo etiológico. Nesta consulta realizou análises que demonstraram Ca 4,4 mg/dL e P 8,7 mg/dL. Medicada com cálcio e calcitriol e referenciada a consulta de Endocrinologia. Ao EO: TA 117/49 mmHg, FC 88 bpm, fâcies não sindrômica, Trousseau e Chvostek negativos. Laboratorialmente: Ca 6,6 mg/dL, Mg 1,8 mg/dL, P 8,2 mg/dL, PTH < 2,5 pg/mL, 25(OH)2 vitamina D dentro dos limites de referência, estudo da função tiroideia e suprarrenal sem alterações e anticorpos anti-CaSR negativos. Ecografia renal e ecocardiograma sem alterações, TAC-CE com incremento numérico e expressivo das CNB. No DNA do sangue periférico, foi detectada, em homozigotia, uma variante germinal no exão 6 do gene CASR: c.1631G > A (p.Arg544Gln). A análise in silico efectuada com os softwares SIFT e PolyPhen classificou esta variante como benigna.

Discussão: Num caso de hiperparatiroidismo foi identificada uma variante rara no gene CASR, em homozigotia, cujo efeito é desconhecido. Esta variante foi reportada em diferentes populações com frequências entre 0,02 e 0,2%. O estudo de segregação desta variante na família poderá contribuir para o esclarecimento do seu efeito na expressão da doença.

P057. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO: DESAFIOS NO TRATAMENTO

J. Prokop¹, T. Sabino¹, P. Tavares², A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Cirurgia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma patologia comum, em que a cirurgia é o único tratamento curativo. Deve ser proposta para doentes sintomáticos ou assintomáticos com idade < 50 anos, calcémia > 1 mg/dl acima do limite superior do valor de referência, disfunção renal, nefrolitíase/nefrocalcinose ou osteoporose. Para os doentes que têm indicação cirúrgica, mas que apresentam contraindicação ou risco anestésico-cirúrgico elevado, a abordagem médica é uma alternativa.

Caso clínico: Homem 86 anos, síndrome demencial, acamado, HPTP diagnosticado aos 83 anos no contexto de agravamento de confusão mental (calcémia-12,9 mg/dl; pTH-321 pg/mL). Ecografia tiroideia: glândula dimensões normais, com nódulos de 3 e 5 mm no LE e outro de 8 mm, posterior, no LD TC pescoço; tiroideia micronodular. No polo inferior LE nódulo quístico (24 mm) e outro paraesofágico direito (18 mm) cuja biópsia por ecoendoscopia revelou tecido paratiroideu. TC abdominal: litíase renal. Gamagrafia Sestamibi: hiperfixação região inferior do lobo tiroideu direito. Inicialmente proposto para cirurgia, face ao estado geral do doente foi equacionado o risco da intervenção e decidida terapêutica médica. Manteve reforço hídrico e suplementação vitamina D. Contra-indicados bifosfonatos orais por impossibilidade de ortostatismo, o cinacalcet revelou-se ineficaz (calcémia manteve-se de 13 mg/dl). Internado por agravamento clínico foi prescrito pamidronato, com resposta temporária, pelo que 5 semanas depois (cálcio 13,5 mg/dl) em Hospital de Dia fez ácido zolédronico. Face à gravidade da hipercalcémia foi revista abordagem terapêutica e decidida em conjunto com a família, a cirurgia. Efectuada paratiroidectomia de 3 glândulas: histologia revelou um quisto paratiroideu e em duas hiperplasia de células principais.

Discussão: Neste caso a decisão terapêutica não foi linear. A impossibilidade de controlo da hipercalcémia e a sua severidade ditaram a opção cirúrgica. Face o resultado histológico não se pode excluir recorrência de hipercalcémia, exigindo uma vigilância regular. Enfatiza-se a importância duma equipa cirúrgica experiente nesta patologia.

P058. RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO – CASO CLÍNICO

A. Palha, A. Afonso, L. Cortez, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospital Lisboa Central-Hospital Curry Cabral.

Introdução: O raquitismo hipofosfatémico (RH) familiar é uma doença hereditária rara caracterizada por perda renal de fosfato, hipofosfatémia e raquitismo/osteomalácia. A transmissão ligada ao X é a causa mais comum, representando 80% das hipofosfatémias familiares. O diagnóstico precoce e tratamento eficaz podem modificar a evolução clínica e promover normal crescimento. Hiperparatireoidismo, hipercalcúria e nefrocalcinose são habitualmente complicações decorrentes da terapêutica crónica.

Caso clínico: Mulher 21 anos, aparentemente saudável até aos 12, quando inicia dor e deformidade do membro inferior esquerdo. Analiticamente fósforo 1,9 mg/dL (3,1-5,5); fósforo urinário 398,81 mg/tempo; fosfatase alcalina 416 U/L (< 332); cálcio ionizado 1,17 mmol/L (1,15-1,32). Radiografia ossos longos confirmou encurtamento e valgismo bilateral mais marcado à esquerda. Diagnosticado RH e medicada com fósforo e vitamina D. Estudo molecular limitado gene PHEX não identificou mutações. Aos 14 anos realizou osteotomias femurais por agravamento da deformidade. Aos 18 anos diagnosticada hipertensão arterial controlada com enalapril 10 mg/dia. História familiar: “nanismo” (tia materna); primos com deformidades membros inferiores. Crescimento adequado (P5), com boa evolução clínica, laboratorial e radiológica. Aos 20 anos transferida para consulta endocrinologia-adultos, medicada com alfacalcidol 0,2 µg/dia e fósforo 2 g/dia e assintomática. Exame objetivo: altura 151,6 cm (previável 152 cm); envergadura 150 cm. TA 80/60 mmHg. Valgismo bilateral sem outras dismorfias. Exames complementares: fósforo 2,1 mg/dL (2,5-4,5); fósforo urinário 2,4 g/24h (0,4-1,3); cálcio 10,9 mg/dL (8,8-10,8); cálcio urinário 99 mg/24h (100-320); Vitamina D 1,25 62,86 pg/mL (20,2-46,2); PTH 273 pg/mL (12-88); Fosfatase alcalina 209 U/L (30-120). Ecografia cervical: aumento paratiroideia direita (25 mm) e esquerda (29 mm). Cintigrafia paratiroideia negativa. Ecografia renal sem litíase. Ajustada terapêutica com fósforo 1 g/dia, persiste elevação PTH 426 pg/mL (12-88) e calcémia 10,3 mg/dL (8,8-10,8), pelo que se pondera terapêutica com cinacalcet.

Discussão: Neste caso o tratamento permitiu estatura final normal e melhoria da deformidade óssea. O hiperparatiroidismo decorrente e a ausência atual de sintomas questionam a manutenção terapêutica. A introdução do cinacalcet poderá revelar-se útil no controlo do hiperparatiroidismo.

P059. SÍNDROME DO OSSO FAMINTO NO RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO

L. Cardoso¹, I. Paiva¹, D. Rodrigues^{1,2}, D. Guelho^{1,2}, N. Vicente¹, M. Balsa³, D. Martins¹, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. ³Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga.

Introdução: O raquitismo hipofosfatémico é caracterizado pela perda renal de fósforo associado a um defeito primário dos osteoblastos e metabolismo da vitamina D. O marcado turnover ósseo, secundário a elevados níveis de hormona paratiroideia (PTH) expõe estes doentes a um risco aumentado para a síndrome do osso faminto.

Caso clínico: Mulher de 34 anos com história de raquitismo hipofosfatémico associado a hiperparatiroidismo com tumores castanhos e síndrome de Lynch. Por bócio multinodular realizou, há 10 anos, lobectomia esquerda, istmectomia e lobectomia subtotal direita, sem intercorrências imediatas, mas com hipotiroidismo sequelar. Admi-

nistrava diariamente: 88 µg de levotiroxina, 120 mg de cinacalcet, 4.500 mg de fósforo e 1 µg de calcitriol. Apresentou recidiva do bócio multinodular, com diagnóstico citológico de tumor folicular, tendo realizado tireoidectomia restante, complicada com hipoparatiroidismo grave por paratiroidectomia dupla direita, onde se identificou adenoma paratiroideu. A calcemia total mínima identificada foi 5.5 mg/dL (8,8-10,6), associada a magnesémia 1,1 mg/dL (1,9-2,5) e fosfatémia 3,5 mg/dL (2,5-4,5). Sob terapêutica endovenosa contínua de cálcio apresentava calciúria 108 mg/24h (< 250) e fosfatúria 1.032 mg/24h (400-1.300). Pela refractariedade da hipocalcemia, apesar da suplementação com cálcio, magnésio e calcitriol, e recorrência frequente de flebites foi associada teriparatida numa dose diária de 20-60 mg. A normocalcemia foi atingida após quatro meses de internamento sob terapêutica endovenosa com gluconato cálcio, num total aproximado de 150 g de cálcio elementar, e carbonato e citrato de cálcio per os, num total aproximado de 1,5 Kg de cálcio elementar.

Discussão: A síndrome do osso faminto no raquitismo hipofosfatémico é uma complicação grave da paratiroidectomia, particularmente nos casos de hiperparatiroidismo terciário associado a tumores castanhos. O tratamento deve ser orientado para o restabelecimento do défice de cálcio e restauração do adequado turnover ósseo, podendo levar vários meses a atingir. A ausência de recomendações que orientem a abordagem ao doente e a farmacocinética das diferentes formulações de cálcio influenciam consideravelmente a estratégia terapêutica.

P060. FORMA ATÍPICA DE APRESENTAÇÃO DE UM HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

P. Tavares, G. Rocha, A.M. Gomes, A. Póvoa, C. Soares, M.J. Oliveira

Serviço de Endocrinologia; Serviço de Nefrologia; Serviço de Cirurgia Geral, CHVNG/E.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário é a terceira endocrinopatia mais frequente com uma prevalência de 0,1 a 0,4%. Afecta comumente indivíduos com idade superior a 50 anos, sendo em 85 a 90% dos casos causado por um adenoma da paratiróide. A apresentação clínica pode cursar com um espectro variável, desde formas assintomáticas de hipercalcemia detectadas em estudos analíticos (50% a 80%) até manifestações clínicas graves.

Caso clínico: Homem de 56 anos, antecedentes de 2 episódios de cólica renal aos 18 anos e enviado à consulta de Nefrologia por anorexia, náuseas, vômitos e lesão renal aguda com creatinina de 2,53 mg/dL. Internado para estudo que confirmou creatinina de 2,8 mg/dL e revelou hipercalcemia grave (cálcio corrigido de 17,1 mg/dL, cálcio ionizado 2,3 mmol/L) com fósforo 4,5 mg/dL, paratormona (PTH) 2.178 pg/mL e vitamina D 50 nmol/L (défice moderado). Iniciou hidratação ev abundante, diuréticos de ansa e cinacalcet 30 mg/dia com melhoria progressiva da hipercalcemia (à data de alta cálcio corrigido 11,8 g/dL) e da creatinina (1,72 mg/dL). A ecografia cervical revelou inferiormente ao lobo direito da tiroide lesão nodular com 25 × 24 × 16 mm. A cintigrafia com sestamibi mostrou foco de hipercaptação na projecção da região pósterio-inferior do lobo direito da tiróide e a densitometria óssea foi normal. Necessitou de novo internamento por hipercalcemia sintomática (cálcio corrigido de 15,46 mg/dL) para hidratação EV e ajuste de cinacalcet para 60 mg/dia. Foi submetido a paratiroidectomia inferior direita guiada por ecografia com PTH intraoperatória cujo exame anatomopatológico foi compatível com adenoma da paratiróide (mas lesão com hemorragia e septos fibrosos). Um mês após apresentava cálcio normal, creatinina 1,35 mg/dL e PTH 258,1 pg/mL.

Discussão: Este caso clínico demonstra uma apresentação atípica e grave de um adenoma da paratiróide com hipercalcemia sintomática e lesão renal aguda. A cirurgia precoce é a melhor forma de tratamento mas exige seguimento clínico nos casos graves.

P061. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO: UM DIAGNÓSTICO NEGLIGENCIADO

M. Aral, J. Capela, M. Morais, S. Domingues, M. Lima, J. Costa Maia
Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário é causado pela anomalia de uma ou mais paratiróides resultando na hipersecreção de hormona paratiroideia (PTH) e subsequente hipercalcemia. A maioria dos doentes é assintomática mas pode ter dor osteoarticular, fracturas patológicas e nefrolitíase entre outras alterações.

Caso clínico: Homem de 67 anos com hiperparatiroidismo primário grave (PTHi = 3266 pg/mL; Cálcio = 5,0 mEq/mL). História de insuficiência renal crónica pré-diálise, osteoporose severa, tumores ósseos castanhos, fractura patológica, hipertensão arterial, ansiedade e úlcera péptica. O cintilograma das paratiróides mostrou hiperactividade discreta a nível cervical retrotraqueal com área de hipocaptação central. Na ecografia paratiroideia era visível uma formação nodular discretamente hipocóica, heterogénea, com áreas císticas e calcificações, distal e posterior ao polo inferior direito da tireóide. A tomografia computadorizada confirmava uma massa na transição cervicotorácica posterior à traqueia e à direita do esófago, de 45 × 40 × 40 mm com componente periférico sólido e área central de baixa densidade rodeada por calcificação periférica em anel. Realçava ainda alterações ósseas compatíveis com hiperparatiroidismo. O doente foi proposto para paratiroidectomia uniglandular.

Discussão: O hiperparatiroidismo primário é um diagnóstico muitas vezes ignorado e cuja ausência de reconhecimento e tratamento pode ter consequências irreparáveis na vida dos doentes.

P062. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO E DOENÇA DE PAGET: ACHADO OU CAUSALIDADE?

G.J. Van der Heijden, V. Cabreira, P. Novo, M. Pereira, F. Gonzalez, T. Pinto

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é a terceira patologia endócrina mais frequente. O diagnóstico assenta inicialmente na evidência de hipercalcemia e hipofosfatemia, habitualmente após uma avaliação laboratorial de rotina em pacientes assintomáticos ou durante a investigação etiológica de osteoporose. O tratamento de eleição do HPTP é a paratiroidectomia. A doença de Paget óssea é uma doença crónica e progressiva do osso, caracterizada por um aumento da reabsorção óssea e clínica de dor, fracturas e deformidades ósseas. Baseando-se o diagnóstico em exames radiológicos e elevação dos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea, nomeadamente da fosfatase alcalina. A presença de HPTP é um achado extremamente raro em doentes com doença de Paget, sendo esta associação mais frequente no sexo feminino.

Caso clínico: Trata-se de uma paciente com 65 anos com HPTP e doença de Paget óssea. A doente foi inicialmente avaliada por anemia normocítica normocrónica com cerca de quatro anos de evolução, antecedentes relevantes de HTA, dislipidemia e doença renal crónica. Apresentava como sintomas queixas álgicas ósseas persistentes e emagrecimento. Com base nos resultados bioquímicos (nomeadamente hipercalcemia, elevação da enzima fosfatase alcalina) e da cintigrafia óssea, admitiu-se o diagnóstico de doença de Paget óssea. Posteriormente, tendo em conta a hipercalcemia e os sintomas da doente, foi pedido um doseamento dos níveis hormonais de paratormona (PTH). Perante a elevação dos níveis de PTH, uma ecografia da tiróide/paratiróide e cintilograma compatíveis, a doente foi diagnosticada com HPTP e submetida a paratiroidectomia, após

a qual desenvolveu síndrome do Osso Faminto. Um ano após a cirurgia, a doente encontra-se assintomática.

Conclusão: Em pacientes submetidos a paratireoidectomia podem surgir complicações cirúrgicas como é o exemplo da síndrome do Osso faminto. A melhoria sintomática e redução dos níveis dos marcadores bioquímicos relacionados com reabsorção óssea após paratireoidectomia, encontra-se documentada em doentes com doença de Paget óssea.

P063. VITAMINA D E SÍNDROME METABÓLICA

L. Raposo, A.C. Santos, J.T. Guimarães

Faculdade de Medicina e Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto.

Introdução: A presença da síndrome metabólica (SM) mais que duplica o risco de doença cardiovascular (DCV). A hipovitaminose D (HD) e o aumento da PTH têm vindo também a ser associados com aumento do risco cardiovascular. Vários estudos sugerem ainda uma associação da hipovitaminose D e da PTH com a SM. Níveis séricos adequados de 25OHD associam-se a uma redução do risco de SM em ambos os sexos e valores elevados da PTH aumentam o risco de SM no sexo masculino. A HD pode contribuir para a SM por aumento da pressão arterial (PA) e alteração do perfil lipídico, aumentando os níveis de triglicéridos. A PTH associa-se a aumento da PA e da massa gorda principalmente à custa do compartimento visceral.

Objetivo: Análise de associações da HD e PTH com a SM e suas componentes na população portuguesa continental.

Métodos: Para o presente estudo foram selecionados aleatoriamente 498 participantes do estudo PORMETS, um estudo transversal de uma amostra nacional de adultos inscritos nos centros de saúde de Portugal Continental. Todos os participantes responderam a um questionário estruturado e foram efetuados doseamentos séricos da 25OHD, PTH, cálcio, fósforo, albumina, creatinina, glicose, insulina, PCRas, colesterol, triglicéridos e HDL. A SM foi definida de acordo com critérios "Joint Interim Statement" e pontos de corte para o perímetro da cintura (PC) de 102 e 88 respetivamente no sexo masculino e feminino.

Resultados: A SM está presente em 38,4 dos participantes (40,7% na mulher e 35,2% no homem). A idade, a escolaridade, os hábitos tabágicos e os níveis séricos de colesterol, insulina e PCRas apresentam uma associação significativa com a SM. A PTH tem uma correlação positiva significativa com a SM e componentes "PC" e "PA". Após ajuste para idade, apenas permanece a associação com "PC". A 25OHD tem uma correlação negativa significativa com a SM e componentes "triglicéridos" e "PA". Após ajuste para sexo e idade mantem-se a associação, mais forte para componente "triglicéridos".

Conclusão: A HD e a PTH apresentam uma associação positiva com a SM e algumas das suas componentes ("TA" para ambos, "triglicéridos" para HD e "PC" para PTH).

P064. BONE MINERAL DENSITY AND BONE TURNOVER IN OLD TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis, S. Fernandes, J.C. Romeu

Endocrine Department and Rheumatology Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Because of hypoglycemic events, disturbed vision and neuropathy, patients with diabetes seem to be on increased risk of falls and everyday life trauma.

Methods: We studied bone mineral density (BMD) - lumbar column and femoral neck - bone turnover markers - procollagen type 1N-terminal propeptide (P1NP), osteocalcin and C-terminal collagen cross-links (CTX) - and mineral metabolism - serum calcium, phosphate, magnesium, parathormone (PTH) and 25-hydroxyvitamin D (25OHD) - in consecutive type 2 diabetic patients older than 65 years. Data was entered on a specific database DM2015. Analysis used the SPSS program.

Results: We report results regarding 92 patients. Patients were 47% female, 72 ± 7 years, BMI - 29.4 ± 5.0 kg/m², with long standing disease (21 ± 12 years) and fair metabolic control (HbA1c - $7.6 \pm 1.5\%$). Patients presented normal mineral metabolism and PTH levels with low levels of 25OHD - 21 ± 9 ng/dL. BMD was decreased (lumbar column T-score -0.3 ± 1.7 ; femoral neck -1.1 ± 1.2) but appropriate for age - (lumbar column Z-score $+0.7 \pm 1.6$, femoral neck $+0.4 \pm 1.0$). 14% presented osteoporosis. There was increased bone turnover - osteocalcin 18 ± 10 ng/mL, P1NP 61 ± 26 ng/mL, CTX 0.40 ± 0.11 ng/ml. BMD at the femoral neck was inversely related to age ($r = -0.293$, $p < 0.02$) and to bone turnover markers ($r = -0.400$, -0.369 , -0.478 , $p < 0.05$). Metabolic control was not related to BMD or bone turnover markers. PTH was significantly and related to metabolic control ($r = 0.149$, $p < 0.02$) and 25OHD ($r = -0.186$, $p < 0.05$).

Discussion: Despite old age, long term disease, micro- and macrovascular disease, secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency/insufficiency, patients with type 2 diabetes mellitus present normal mineral metabolism, and normal BMD when adjusted for age, even if bone turnover is increased. PTH directly related to metabolic control was identified as the major relevant factor for bone turnover and BMD at the femoral neck.

P065. SÍNDROME DE CUSHING – ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS ÚLTIMOS 10 ANOS NO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

A. Gonçalves Ferreira¹, N. Fernandes², I. Manita¹, T. Nunes da Silva¹, H. Vara Luiz¹, B. Dias Pereira¹, A.C. Matos¹, M.C. Cordeiro¹, L. Raimundo¹, J. Portugal¹

¹Hospital Garcia de Orta. ²Centro Hospitalar do Algarve-Unidade de Portimão.

Introdução: O síndrome de Cushing (SC) é uma doença rara associada a um largo espectro de manifestações clínicas. Se não diagnosticada e tratada atempadamente pode implicar morbilidade significativa e aumentar a mortalidade.

Objetivo: Caracterização clínica dos doentes com diagnóstico de SC confirmado entre 2005 e 2015 no Hospital Garcia de Orta.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, com colheita de dados no processo informático e em papel. Foram avaliadas variáveis demográficas (idade, género), clínicas (comorbilidades, sinais e sintomas associados ao SC), laboratoriais (cortisol sérico, ACTH, provas funcionais, cateterismo dos seios petrosos), imagiológicas (TC, RMN), de terapêutica (médica e cirúrgica) e ainda a evolução após terapêutica.

Resultados: Foram incluídos 34 doentes, a maior parte do sexo feminino (76,5%), com idade média de 48,6 anos. O hipercortisolismo ACTH-dependente por doença hipofisária foi o mais comum ($n = 20$; 58,8%). A comorbilidade mais frequentemente encontrada foi a hipertensão arterial (76,5%), seguida da diabetes mellitus (44,1%). As manifestações clínicas mais frequentes foram a obesidade de predomínio central (85,3%), o fácies lunar (55,9%) e a plétora facial (50%). Nas mulheres, o hirsutismo e as alterações menstruais foram manifestações bastante significativas (57,7% e 42,3%, respectivamente). A maior parte dos doentes foi sujeita a terapêutica cirúrgica. A evolução é conhecida em 24 doentes, sendo maioritariamente

favorável (79,2%). A mortalidade ocorreu exclusivamente em doentes com carcinoma da suprarrenal (n = 3).

Conclusão: Os resultados obtidos permitem concluir que o SC, apesar de ter uma etiologia sobretudo benigna, se associa frequentemente a comorbilidades que podem ter um impacto negativo significativo na saúde e qualidade de vida dos doentes. Quando devidamente diagnosticado e tratado, evolui maioritariamente de forma favorável, o que enfatiza a importância de o fazermos precocemente.

P066. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 28 DOENTES COM INCIDENTALOMA DA SUPRA-RENAL

A. Coelho Gomes¹, A. Wessling¹, N. Simas², M.R. Carvalho¹, F. Ferreira¹, M. Rui Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE. ²Serviço de Medicina 3, Hospital Pulido Valente, CHLN-EPE.

Introdução: O diagnóstico de incidentalomas da supra-renal (ISR) tem vindo a aumentar, com o maior uso e resolução dos métodos de imagem.

Objectivo: Avaliar as características e evolução ao longo de cinco anos de nódulos da SR de doentes enviados à consulta por ISR.

Métodos: Estudo retrospectivo, não comparativo. Incluídos 28 doentes da consulta hospitalar de Endocrinologia, de duas médicas. Foram colhidos os dados referentes às características clínicas, à avaliação hormonal e avaliação imagiológica relativa aos tempos zero e seis meses e um, três e cinco anos.

Resultados: 64,3% dos doentes eram mulheres e 35,7% homens. A média de idade era 61,4 ± 9,8 anos (variação: 43-78 anos). 85,7% apresentavam hipertensão arterial e 28,6% obesidade. 21,4% dos nódulos localizava-se na SR direita, 60,7% na esquerda e 17,9% bilateralmente. Em 26 doentes o diagnóstico foi feito por TC, num por RM e num por ecografia. Estes exames foram realizados por trauma em 10,7%, patologia aguda em 35,7% e patologia crónica em 53,6%. A mediana da dimensão dos nódulos no diagnóstico era 20 mm (variação 4-30 mm) e a variação dimensional média durante cinco anos foi 6,3 ± 4,5 mm (variação 0-10 mm). Nenhum dos nódulos era funcionante. Contudo, a prova de supressão nocturna com 1 mg de dexametasona (PSND) foi realizada em apenas três doentes (valor médio de cortisol pós-dexametasona 1,5 ± 0,2 mg, variação 1,3-1,7 mg). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os doentes com ISR bilaterais e unilaterais relativamente à idade, dimensão, secreção hormonal ou patologias associadas.

Conclusão: Todos os doentes apresentavam adenomas não funcionantes, uma percentagem superior à descrita na literatura (~80%). Não se verificou um crescimento significativo dos nódulos ao longo dos anos. Nenhum dos doentes apresentava clínica sugestiva de Síndrome de Cushing (SC) e a PSND foi realizada em apenas três doentes. Assim, a SC subclínica, descrita com uma prevalência entre 15-20%, pode estar sub-diagnosticada.

P067. INCIDENTALOMA DA SUPRARRENAL E SÍNDROMA DE CUSHING SUBCLÍNICA, UMA REALIDADE EM ADENOMAS APARENTEMENTE NÃO FUNCIONANTES

A. Wessling, J.M. Aragúes, A.C. Gomes, M.R. Carvalho, M.R. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HSM, CHLN-EPE.

Introdução: Os incidentalomas da suprarrenal (IncSR) são uma realidade crescente, maioritariamente adenomas clinicamente si-

lenciosos. A alteração endócrina mais comum é a síndrome de Cushing subclínica (SCSC), diagnóstico frequentemente realizado apenas pela prova de supressão com dexametasona.

Objectivo: Caracterizar uma população com IncSR e avaliar a frequência de SCSC.

Métodos: Foram recolhidos dados dos processos clínicos informatizados de 28 doentes com IncSR observados em consulta de Endocrinologia entre janeiro e outubro de 2015, sem alteração dos doseamentos hormonais basais, que realizaram prova de supressão com 1 mg de dexametasona. O cortisol plasmático foi doseado por imunensaio quimioluminiscente no Serviço de Patologia Clínica, HSM. Os dados foram analisados pelo programa Excel® 2011 versão 14.4.3.

Resultados: Da população estudada, 71% era do sexo feminino, com idade média de 61 anos. O adenoma era unilateral em 24 doentes, predominantemente à esquerda (54,2%). Durante o seguimento (média: 2,9; 0,5-8 anos), 57% dos adenomas mantiveram as dimensões e 17,8% cresceram, em média 8 mm; houve aparecimento de uma lesão contralateral. Em 6 doentes não estava disponível segundo exame imagiológico. Após a prova, 57,1% dos doentes apresentaram cortisol plasmático < 1,8 µg/dL, tendo idade (60,9 vs 61,5 anos) e tempo médio de seguimento em consulta (2,5 vs 3,4 anos) inferiores que os doentes com cortisol ≥ 1,8 µg/dL (1,9-5,3). A HTA, DM2 e dislipidemia, mas não o excesso ponderal ou obesidade foram mais prevalentes no grupo sem supressão após dexametasona. A dimensão média dos adenomas era superior no grupo sem supressão após a prova (24,1 mm vs 20,4 mm).

Conclusão: Verificou-se um predomínio de doentes do sexo feminino, com idade superior a 50 anos e adenomas unilaterais. A frequência de SCSC foi de 42,9%. Muitos destes doentes mantêm-se assintomáticos e, não sendo linear a relação entre comorbilidades e SCSC, mais estudos são necessários, relativamente à sua abordagem e terapêutica.

P068. LINFOMA PRIMÁRIO DA SUPRARRENAL: UMA CAUSA RARA DE INSUFICIÊNCIA CORTICO-SUPRARRENAL PRIMÁRIA

A. de Sousa Lages¹, M. Bastos^{1,2}, P. Oliveira¹, D. Rodrigues^{1,2}, M.J. Julião³, D. Guelho¹, L. Cardoso¹, N. Vicente¹, D. Martins¹, D. Oliveira¹, M. Ventura¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. ³Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: As glândulas suprarrenais (SR) são locais frequentes de lesões secundárias de tumores sólidos. Das neoplasias linfoproliferativas, os linfomas não-Hodgkin são os mais identificados sendo o subtipo histológico mais comum o linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). A apresentação clínica sob a forma de insuficiência cortico-suprarrenal primária (ICP) é rara e associa-se a um estadió avançado da doença primária.

Caso clínico: Doente, 83 anos, recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de astenia, perda ponderal, anorexia e náusea com 1 mês de evolução. Ao exame físico não eram palpáveis organomegalias. Realizou em ambulatório tomografia computadorizada (TC) do abdómen com descrição de duas formações sólidas em ambas as SR sendo internada para investigação. Do estudo hormonal verificou-se valor de ACTH às 8/9h de 298 pg/ml e Cortisol às 8/9h de 8,5 ug/dl e Prova de com Tetracosactídeo foi compatível com ICP. Os restantes doseamentos hormonais foram normais. Os doseamentos de marcadores tumorais; Interferão Gama e serologias infecciosas foram negativos. Realizou TC abdomino-pélvica com confirmação de lesões descritas: à direita com 6,3 cm e à esquerda com 7,3 cm;

textura heterogênea; densidade espontânea de 35 UH com washout tardio baixo (35%); sem adenopatias ou lesões expansivas abdomino-pélvicas. A ressonância magnética abdominal revelou lesões nodulares com moderado hipersinal em T2/hipossinal em T1. A tomografia de positrões com 18 F-FDG (PET-FDG) detetou duas volumosas massas intensamente hipermetabólicas compatível com doença linfomatosa de alto grau metabólico em atividade, apenas com envolvimento SR bilateral. Foi iniciada a terapêutica de substituição para a ICP e realizada biópsia guiada por TC dirigida à SR esquerda com resultado histológico compatível com LBDCG.

Discussão: O linfoma primário da SR é uma entidade rara devendo ser considerada no diagnóstico diferencial de nódulos bilaterais da SR especialmente se quadro de ICP associado. O estudo imagiológico e analítico suportam o diagnóstico embora o resultado anatopatológico seja definitivo.

P069. HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA-RENAL NÃO CLÁSSICA (HCSR-NC) POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE: AVALIAÇÃO CLÍNICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE DUAS FAMÍLIAS PORTUGUESAS

L. Godinho de Matos¹, D. Antunes², J. Gonçalves⁴, L. Lopes³, T. Kay²

¹Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral. ²Serviço de Genética Médica; ³Serviço de Pediatria, Hospital de D.ª Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central. ⁴Unidade de Genética Molecular, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Introdução: A hiperplasia congênita da supra-renal surge por deficiência de 21-hidroxiase em 90-95% dos casos (transmissão autossômica recessiva). A gravidade resulta do grau de deficiência enzimática da 21-hidroxiase, dependente da mutação no gene CYP21A2, sendo a forma clássica (perdedora de sal ou simplesmente virilizante) mais grave e a forma não clássica (expressão tardia) menos grave.

Objectivo: Estudamos duas famílias portuguesas com HCSR-NC para melhor avaliação clínica e aconselhamento genético.

Métodos: Nos casos índice (CI) foram avaliadas manifestações clínicas, doseamentos hormonais (prova de tetracosactídeo) e terapêuticas. Amostras de ADN dos membros das famílias foram sequenciadas as 9 mutações mais frequentes no CYP21A2 e pesquisadas deleção completa do CYP21A2, conversão do CYP21A2 no pseudogene não funcional CYP21A1P ou quimeras CYP21A1P_CYP21A2 por restrição enzimática.

Resultados: Família 1: CI - mulher, 31 anos, pubarca precoce aos 6 anos, prova de tetracosactídeo compatível (17-Hidroxiprogesterona > 10-15 ng/ml) com HCSR-NC. Identificou-se mutação g.1683G > T, homocigótica no CYP21A2 (suave) e um alelo do CYP21A2 não funcional (grave) em heterocigotia. Mãe portadora do alelo CYP21A2 não funcional (grave), heterocigótica e pai, irmão e cônjuge eram heterocigotos para a mutação g.1683G > T (suave). Família 2: CI - mulher, 45 anos, hirsutismo e oligomenorreia desde 35 anos, prova de tetracosactídeo compatível com HCSR-NC. Mutação g.1683G > T (suave) numa cópia e g.655A/C > G noutra (mutação de splicing grave). Estudo genético familiar identificou duas irmãs (36 e 40 anos), assintomáticas, com genótipo patogénico validando HCSR-NC.

Conclusão: Indivíduos afetados ou portadores de mutação grave no gene CYP21A2 podem ter descendência com forma clássica se o parceiro for também portador de mutação grave. Estudo genético do casal (Família 1) prevê em cada gravidez risco de 50% de descendência com HCSR-NC. Na Família 2 devem realizar estudos genéticos descendentes dos membros afetados após os 18 anos ou antes, se sintomáticos ou pretenderem gravidez. Aconselhamento genético pré-concepcional é fundamental na programação da gravidez, evitando terapêuticas e ansiedades desnecessárias.

P070. LEIOMIOMA DA SUPRARRENAL: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA ABORDAGEM DO INCIDENTALOMA

M.M. Costa^{1,2,3}, S. Belo^{1,2,3}, P. Souteiro¹, J. Magalhães⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Anatomia Patológica, CHSJ.

Introdução: Leiomiomas são tumores benignos com origem nas células do músculo liso que ocorrem com mais frequência no útero e no sistema gastrointestinal. O leiomioma da suprarrenal é um tumor raro, com poucos casos descritos na literatura, que tem origem no músculo liso da veia suprarrenal ou das suas tributárias.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 72 anos, encaminhado à consulta de Endocrinologia em abril 2013 por incidentaloma da suprarrenal esquerda com 20 mm, detetado em TC abdomino-pélvico (maio 2012) realizado para estudo de esplenomegalia. Como antecedentes apresentava HTA medicada com 2 anti-hipertensores, com bom controlo tensional. Sem antecedentes familiares de relevo. Ao exame objetivo não apresentava alterações de relevo, peso 70 Kg, estatura 1,73 m, IMC 23,4 Kg/m². Em TC de janeiro 2013 apresentava nódulo na suprarrenal esquerda com 25 mm, com valores de densidade atípicos para adenoma, não se podendo excluir tratar-se de um adenoma atípico. Realizou estudo funcional que foi a favor de adenoma não funcionante. Repetiu TC em abril 2015 que demonstrou nódulo de contornos irregulares com cerca de 3,8 cm de maior diâmetro com densidade espontânea de 34UH evidenciando captação de contraste e baixo washout deste, traduzindo lesão de natureza indeterminada a merecer caracterização histológica. O doente foi submetido a suprarrenalectomia esquerda no dia 29 de junho de 2015 que decorreu sem intercorrências. O resultado histológico foi a favor de neoplasia muscular lisa bem diferenciada, com características de leiomioma, confirmado com o estudo imunohistoquímico que revelou positividade das células para a alfa-actina e desmina, sendo negativo para c-Kit e proteína S100.

Discussão: Incidentalomas da suprarrenal são frequentemente encontrados durante a investigação de outras doenças não relacionadas com a suprarrenal e podem ser uma variedade de tumores. O leiomioma é muito raro e deve ser considerado no diagnóstico diferencial dos incidentalomas. A remoção cirúrgica representa o tratamento curativo desta situação benigna.

P071. MUTAÇÃO ARMC5 E SÍNDROME DE CUSHING POR HIPERPLASIA MACRONODULAR BILATERAL ACTH INDEPENDENTE DA SUPRARRENAL – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M.M. Costa^{1,2,3}, J. Oliveira^{1,2,3}, J.L. Castedo^{1,2}, J. Magalhães⁴, D. Carvalho^{1,2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto. ⁴Serviço de Anatomia Patológica, CHSJ.

Introdução: A hiperplasia macronodular bilateral ACTH-independente da suprarrenal (HMBAL) representa menos de 1% das causas de síndrome de Cushing (SC). Estudos revelam que mutações no gene ARMC5 são uma causa comum de HMBAL familiar, estando associadas a doença clínica grave e ao desenvolvimento de meningiomas.

Caso clínico: Sexo masculino, 64 anos, antecedentes de DM2, HTA, dislipidemia e doença coronária. Enviado à consulta de Endocrinologia por hiperplasia macronodular da suprarrenal bilateral. Ao exame objetivo apresentava excesso peso (peso 81 Kg, estatura 1,65 m, IMC 29,7 Kg/m²), equimoses, plétora facial, atrofia cutânea e deposição de gordura cérico-dorsal. Estudo analítico revelou SC AC-

TH-independente: ACTH < 1 ng/L (VR < 63,3), cortisol após frenação noturna com 1 mg de dexametasona 27,6 µg/dL, CLU 520 µg/dL (VR 36-137) e cortisol no final de prova de frenação com baixa dose de dexametasona 24 µg/dL. Realizou pesquisa de recetores ectópicos da suprarrenal com resposta positiva (sob bloqueador β e ARA) e parcial (após suspensão dos fármacos) na prova de deambulação, com restantes provas negativas. Foi orientado para adrenalectomia bilateral, mas por complicação cirúrgica realizou apenas adrenalectomia direita em abril 2015. Resultado histológico a confirmar hiperplasia macronodular da suprarrenal. Estudo genético revelou em heterozigotia a mutação c.1379T > C no gene ARMC5, patogénica, na suprarrenal e no sangue periférico. Doente atualmente sem evidência de SC: CLU – 36,3 µg/dL, cortisol salivar 0,180 e 0,193 µg/dL (VR < 0,32), e ACTH < 1 ng/L, mantendo-se em vigilância. Realizou TC cerebral que evidenciou lesão calcificada temporal posterior esquerda, colocando a hipótese de meningioma. Os filhos foram orientados para consulta de genética.

Discussão: A genotipagem do gene ARMC5 tem implicações clínicas importantes no aconselhamento do doente e da família: a presença da mutação ajuda a identificar doentes com risco de desenvolver SC e outras lesões associadas, o que permite um diagnóstico e tratamento precoces. Há casos descritos de remissão de SC por HMBAL após adrenalectomia unilateral, pelo que se optou pela vigilância clínica do doente.

P072. FEOCROMOCITOMA MALIGNO – DESAFIOS NO SEGUIMENTO

M. Ventura¹, M. Melo¹, D. Rodrigues¹, A. Velez², A.P. Moreira³, D. Guelho¹, L. Cardoso¹, N. Vicente¹, D. Martins¹, D. Oliveira¹, A. Lages¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia B; ³Serviço de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: O feocromocitoma é um tumor raro com origem nas células adreno-medulares cromafins que sintetizam catecolaminas. A maioria dos tumores são benignos e ressecáveis cirurgicamente; contudo, alguns são clinicamente malignos, não estando disponível nestes casos tratamento definitivo.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente do género feminino de 47 anos referenciada à consulta por dor abdominal no hipocôndrio direito. A ecografia abdominal revelou uma formação expansiva sólida com 14 × 7 × 10 cm no pólo superior do rim direito, não secreto-ra, tendo sido realizada suprarrenalectomia direita. O estudo histológico revelou tratar-se de um feocromocitoma maligno da suprarrenal com metástases para um dos cinco gânglios da cadeia para-aórtica. O cintigrama não revelou a existência de outras localizações suspeitas. Após 3 anos da cirurgia, foram identificadas 4 lesões nodulares infra-centimétricas a nível pulmonar sugestivas de metastização. O estudo analítico realizado não revelava alterações e, atendendo à estabilidade clínica apresentada, optou-se pela vigilância. Aos 6 anos após a cirurgia foi constatado aumento dimensional das lesões pulmonares, bem como sinais sugestivos de recidiva tumoral na loca da suprarrenal direita. A PET/CT com 18FDG entretanto realizada revelou volumosa massa na suprarrenal direita, intensamente hipermetabólica e formações nodulares compatíveis com metástases pulmonares desdiferenciadas, sugestivas de recidiva local de feocromocitoma com comportamento funcional. Estas lesões foram excisadas e o seu estudo histológico confirmou a suspeita de feocromocitoma metastizado. Contudo, o estudo imagiológico realizado posteriormente revelou persistência da metastização pulmonar e hepática, compatível com doença desdiferenciada em atividade. Após discussão multidisciplinar optou-se pela quimioterapia, que a doente está a cumprir, encontrando-se neste momento em vigilância.

Discussão: A abordagem do feocromocitoma maligno é uma área em discussão. Alguns estudos demonstram que a quimioterapia produz remissão parcial e melhoria dos sintomas em até 50% dos doentes. Outras terapêuticas têm sido investigadas mas não está disponível atualmente nenhuma abordagem definitiva.

P073. HIPERPLASIA DA SUPRARRENAL CONGÉNITA NÃO CLÁSSICA – CAUSA DE VIRILIZAÇÃO FEMININA

R. Bettencourt-Silva^{1,2,4}, D. Magalhães^{1,2,4}, M. Martinho³, M. Almeida³, J. Queirós¹, P. Freitas^{1,2,4}, D. Carvalho^{1,2,4}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, EPE. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Padre Américo-Vale do Sousa, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE. ⁴Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A hiperplasia suprarrenal congénita não clássica (HSCNC) é uma patologia comum, a maioria não diagnosticada ou erradamente classificada como síndrome de ovário poliquístico. Pode apresentar-se apenas na idade adulta com sinais e sintomas graves de hiperandrogenismo.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 43 anos, com diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há 2 anos em estudo analítico de rotina, controlada com antidiabéticos orais, sem lesões de órgão-alvo conhecidas; hipertensão arterial com 5 anos de evolução e dislipidemia, medicadas; quisto ovárico com seguimento em Ginecologia. Menarca aos 13 anos, com irregularidades menstruais, G1P1 eutócico aos 19 anos de idade, desde então com oligomenorreia e infertilidade. Referenciada à consulta de Endocrinologia por hirsutismo grave (score 27 na escala de Ferriman-Gallwey), acne e alopecia com início há cerca de 20 anos, um ano após suspensão de anticoncepcional oral (ACO). Sem alteração da voz ou virilização dos genitais. Sem fármacos hiperandrogénicos ou história familiar relevante. Do estudo analítico basal salienta-se aumento da androstenediona 4,49 ng/mL (ref. 0,30-2,99) e da 17-hidroxiprogesterona 9,43 ng/mL (ref. < 4,0), sem outras alterações hormonais. Do estudo imagiológico realizado (ecografia transvaginal e TC abdómino-pélvico), salienta-se ovário esquerdo globoso com quisto simples de 15 mm e ausência de nódulos da suprarrenal. Realizou prova de tetracosactídeo 250 mg ev com doseamentos aos 0' e 60' de cortisol de 18,9 e 18,5 µg/dL e de 17-hidroxiprogesterona de 46,5 e 47,5 ng/mL, respetivamente. Assumido o diagnóstico de HSCNC, pelo que iniciou terapêutica combinada com ACO, acetato de ciproterona e espironolactona. O estudo genético encontra-se em curso.

Discussão: A HSCNC pode associar-se a infertilidade e alterações fenotípicas graves com disrupção da imagem corporal e impacto psicológico que interferem na qualidade de vida. É fundamental um elevado índice de suspeição para o diagnóstico e tratamento atempado desta patologia.

P074. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 28 DOENTES COM INCIDENTALOMA DA SUPRA-RENAL

A. Coelho Gomes¹, A. Wessling¹, N. Simas², M.R. Carvalho¹, F. Ferreira¹, M. Rui Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE. ²Serviço de Medicina 3, Hospital Pulido Valente, CHLN-EPE.

Introdução: O diagnóstico de incidentalomas da supra-renal (ISR) tem vindo a aumentar, com o maior uso e resolução dos métodos de imagem.

Objectivo: Avaliar as características e evolução ao longo de cinco anos de nódulos da SR de doentes enviados à consulta por ISR.

Métodos: Estudo retrospectivo, não comparativo. Incluídos 28 doentes da consulta hospitalar de Endocrinologia, de duas médicas. Foram colhidos os dados referentes às características clínicas, à avaliação hormonal e avaliação imagiológica relativa aos tempos zero e seis meses e um, três e cinco anos.

Resultados: 64,3% dos doentes eram mulheres e 35,7% homens. A média de idade era $61,4 \pm 9,8$ anos (variação: 43-78 anos). 85,7% apresentavam hipertensão arterial e 28,6% obesidade. 21,4% dos nódulos localizava-se na SR direita, 60,7% na esquerda e 17,9% bilateralmente. Em 26 doentes o diagnóstico foi feito por TC, num por RM e num por ecografia. Estes exames foram realizados por trauma em 10,7%, patologia aguda em 35,7% e patologia crónica em 53,6%. A mediana da dimensão dos nódulos no diagnóstico era 20 mm (variação 4-30 mm) e a variação dimensional média durante cinco anos foi $6,3 \pm 4,5$ mm (variação 0-10 mm). Nenhum dos nódulos era funcionante. Contudo, a prova de supressão nocturna com 1 mg de dexametasona (PSND) foi realizada em apenas três doentes (valor médio de cortisol pós-dexametasona $1,5 \pm 0,2$ mg, variação 1,3-1,7 mg). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os doentes com ISR bilaterais e unilaterais relativamente à idade, dimensão, secreção hormonal ou patologias associadas.

Conclusão: Todos os doentes apresentavam adenomas não funcionantes, uma percentagem superior à descrita na literatura (~80%). Não se verificou um crescimento significativo dos nódulos ao longo dos anos. Nenhum dos doentes apresentava clínica sugestiva de Síndrome de Cushing (SC) e a PSND foi realizada em apenas três doentes. Assim, a SC subclínica, descrita com uma prevalência entre 15-20%, pode estar sub-diagnosticada.

P075. FEOCROMOCITOMA BILATERAL OU TALVEZ NÃO... A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Capitão, C. Bello, C. Saraiva, C. Vasconcelos

C.H.L.O.

Introdução: Os feocromocitomas são tumores raros e potencialmente fatais que podem ser curáveis por cirurgia. Depois da confirmação clínica e laboratorial da presença do tumor, é necessário localizá-lo através de exames de imagem. Apresenta-se um caso clínico de um doente cujos exames realizados apontavam para uma localização bilateral.

Caso clínico: Homem de 26 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Referenciado à consulta de Endocrinologia por hipertensão arterial persistente com 2 anos de evolução. Referia desde há 8 meses cansaço, ansiedade com episódios de opressão torácica, diaforese, palpitações, cefaleias autolimitadas de predomínio matinal e perda ponderal de 12 Kg. Para além de hipertensão arterial (180/110 mmHg), não apresentava outras alterações ao exame físico. Dos exames complementares realizados, destacam-se: Normetanefrina (urinária/24h) $3.273,2 \mu\text{g}/24\text{h}$ (< 600), normetanefrina (plasmática) 626 pg/mL (< 180), adrenalina (plasmática) $106,7 \text{ pg/mL}$ (< 94), noradrenalina (plasmática) 8.080 pg/mL (< 420), Dopamina (plasmática) 173 pg/mL (< 94) sem outras alterações laboratoriais. Efetuou TC abdominal na qual se visualizava uma massa sólida de $45 \times 49 \times 36$ mm, com captação de contraste sugestiva de feocromocitoma da supra-renal esquerda que se confirmou por RMN. Realizou cintigrafia com MIBG que demonstrou captação aumentada na supra-renal direita em relação com provável feocromocitoma. Doente foi submetido a suprarennectomia unilateral esquerda, com confirmação histológica do diagnóstico de feocromocitoma e resolução clínica e laboratorial do quadro nas reavaliações subsequentes. O estudo genético foi negativo para as mutações dos genes SDHB, SDHC, SDHD, RET e VHL.

Discussão: Este caso demonstra a importância de uma interpretação cuidadosa dos exames complementares de diagnóstico na abordagem dos doentes com feocromocitoma. A possível causa para o resultado falso negativo à esquerda na cintigrafia foi a existência de uma extensa área de necrose no tumor.

P076. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X. UMA CAUSA RARA DE DOENÇA DE ADDISON

C. Matta Coelho, S.B. Souto, O. Marques

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga.

Introdução: A adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X) é um distúrbio metabólico que ocorre por mutações no gene ABCD1 e caracteriza-se pela acumulação de ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML). Estima-se que a incidência seja 1/17.000. As formas de apresentação clínica são variáveis expressando-se como insuficiência supra-renal primária (ISP), mieloneuropatia progressiva e/ou desmielinização cerebral. Os autores reportam 3 casos de ALD-X confirmada por quantificação de AGCML.

Casos clínicos: Caso 1: diagnóstico de ALD-X aos 22 anos com ISP. A mãe é portadora e suspeita-se de falecimento de um tio materno por ALD-X aos 22 anos. Refere queixas esporádicas de cefaleias, tonturas e vertigens. Nega dificuldades escolares. Sem alterações ao exame neurológico. Confirmou-se mielopatia addisoniana com potenciais evocados auditivos precoces do tronco cerebral. Ressonância magnética (RM) sem alterações. Caso 2: diagnóstico de ALD-X aos 28 anos com ISP. Antecedentes de epilepsia na infância. Atualmente com 44 anos, sem manifestações clínicas de mieloneuropatia nem alterações ao exame neurológico. Referência a um irmão com internamentos frequentes de causa desconhecida e falecido aos 12 anos por quadro infeccioso e a primo materno com clínica similar. Caso 3: diagnóstico de ALD-X aos 11 anos, seguido noutro hospital, tendo descontinuado o seguimento aos 25 anos. Aos 28 anos, recorreu ao serviço de urgência do HB por cefaleias, desorientação e retenção urinária. Realizou RM que revelou áreas de desmielinização ativa. Sem alterações nas RMs prévias. Após 2 anos encontra-se em estado vegetativo. Antecedentes familiares: irmão com ALD-X falecido aos 16 anos. O estudo familiar mostrou mãe e irmãs portadoras.

Discussão: Os casos apresentados alertam para a suspeição clínica desta entidade rara que apresenta uma expressão clínica muito variável e nem sempre correlaciona genótipo-fenótipo. Assim, recomenda-se a quantificação de AGCML em doentes do sexo masculino com diagnóstico de doença de Addison, em particular se os autoanticorpos adrenocorticais forem negativos.

P077. ADRENOLEUCODISTROPHY ASSOCIATED TESTICULAR ADRENAL REST TUMOR – CLINICAL CASE

A.F. Martins, S. do Vale, Z. Jorge, J.M. Martins

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Testicular Adrenal Rest Tumors (TART) are benign lesions reported in some male patients diagnosed of Congenital Adrenal Hyperplasia. Their prevalence is unknown. Association to diseases other than CAH are missed. We report an adrenoleucodistrophy associated TART.

Case report: VAGD, a Caucasian 24-year-old male was diagnosed of Adrenoleucodistrophy when he was 10, during familiar genetic screening. Although the patient denied fatigue, weight loss, nausea, abdominal pain or orthostatic dizziness, primary adrenal failure was diagnosed [baseline cortisol (reference value, RV:4.3-23): 4.5 ug/dL; 60 minutes after tetracosactide 250 ug ev: 5.1 ug/dL] and patient was

treated with hydrocortisone 25 mg/day po and fludrocortisone 0.025 mg/day po. When he was 17, Lorenzo's oil was initiated, adjusted by Very Long Chain Fatty Acids (VLCFA) levels. No neurological impairment was ever reported and neurologic surveillance included periodic cranioencephalic and spine magnetic resonance imaging, Electromyography and somatosensory, auditive and visual evoked potentials. Although no complaint of under or overtreatment with glicocorticoids were reported, therapeutic compliance was not optimal and high levels of ACTH were persistently observed (318-1.807 pg/mL, RV:0-46). When patient was 22, a nodular right testicular lesion of about 2 x 2 cm was identified and confirmed by ultrasound in the right epididimis. Surgery was performed. Anatomopathologic examination was suggestive of adrenogenital tumor.

Discussão: Adrenoleucodistrofia is a peroxisomal disease due to ABCD1 mutation, that codes a protein that guides the inflow of VLCFA into the peroxisomes. VLCFA accumulate and induce cellular dysfunction in adrenal cells, neurons and Leydig cells. Our patient was diagnosed of Addison Only phenotype. Glucocorticoid replacement was given, but high levels of ACTH were almost always evident. Although unproved, ACTH is speculated as the growth promoting factor for TART. Adrenal tissue remnants are found in 7.5 to 15% of healthy infants. Persistent high ACTH levels prevent these remnants to disappear and stimulate them growth. The authors believe this was the trigger to this unexpected tumor.

P078. DOENÇA DE GRAVES E DISFUNÇÃO HEPÁTICA: O CULPADO É O PROPILTIOURACILO?

A. Giestas

Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (CHEDV).

Introdução: O propiltiouracilo (PTU) continua a ser utilizado por vários clínicos na abordagem terapêutica inicial da Doença de Graves. Embora raros, estão descritos casos de lesão hepática por este fármaco. O hipertiroidismo, por si só, também pode causar elevação das enzimas hepáticas nestes doentes.

Caso clínico: Mulher de 38 anos, sem antecedentes médico-cirúrgicos relevantes, com queixas de perda de peso (5 kg), palpitações e irritabilidade desde há 4 meses. Analiticamente apresentava hipertiroidismo (TSH < 0, frações livres aumentadas) e discreta elevação das enzimas hepáticas (AST/TGO = 38, N: 5-34 U/L; ALT/TGP = 62, N: 0-55 U/L; bilirrubina total = 1,3, N: 0,2-1,2 mg/dL; GamaGT = 50, N: 9-36 U/L). Os anticorpos anti-tiroideus (anti-tiroglobulina/anti-peroxidase) e TRAb foram positivos. Avaliação ecográfica revelou tiróide de dimensões aumentadas com ecoestrutura heterogênea, aumento da vascularização e sem nódulos. Cintigrafia com Tc-99m-Sestamibi demonstrou bócio difuso, com índice de captação aumentado (15,2%, N: 1-3,5%). Foi instituída terapêutica com PTU 50 mg/tid e um mês após repetiu controlo analítico que evidenciou agravamento da função hepática (AST/TGO = 80 U/L; ALT/TGP = 155 U/L; bilirrubina total = 1,68 mg/dL; GamaGT = 63 U/L) apesar de melhoria do hipertiroidismo (frações livres normais), sendo enviada à consulta de endocrinologia. Clinicamente encontrava-se assintomática, sem queixas sugestivas de tirotoxicose nem hepatotoxicidade. Fez estudo para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo ecografia hepática e marcadores víricos de hepatite, que foi normal. Assumiu-se disfunção hepática no contexto de hipertiroidismo por doença de Graves agravada pela administração de PTU. Após suspensão do PTU e substituição por metibazol 5 mg/bid, constatou-se normalização dos níveis de enzimas hepáticas e controlo da função tiroideia em 3 semanas.

Discussão: O caso ilustra uma discreta disfunção hepática associada ao hipertiroidismo, agravada após início da terapêutica com PTU. A relação de causa-efeito do PTU na lesão hepática foi reforçada

pela suspensão deste fármaco e sua substituição pelo metibazol, assistindo-se a normalização dos parâmetros laboratoriais. Estes casos, embora raros, devem ser suspeitos sempre que haja evidência clínica ou analítica de lesão hepatocelular nos doentes sob terapêutica com PTU, devendo-se suspender o fármaco.

P079. OFTALMOPATIA EM DOENTE COM HIPOTIROIDISMO AUTO-IMUNE: UM CASO CLÍNICO

M. Almeida Ferreira, A. Vieira

Unidade Funcional de Endocrinologia-Medicina 2, Centro Hospitalar de Leiria.

Introdução: A orbitopatia ligada à patologia da tiróide está habitualmente associada a doença de Graves. De facto, em 80% dos casos isso verifica-se. No entanto, pode surgir em outras formas de doença tiroideia, nomeadamente em doentes com hipotiroidismo (10% dos casos). Acarreta um conjunto de sintomas que interferem negativamente na qualidade de vida do doente.

Caso clínico: Homem de 60 anos, não fumador, com diagnóstico de colite ulcerosa há 20. Recorreu ao Médico de Família com queixas de diplopia vertical, que o impedia de realizar tarefas como ler ou conduzir. Negava sintomas sugestivos de hipertiroidismo. Referia fadiga fácil, sonolência e áreas de rarefacção pilosa a nível da face. Realizou TAC das órbitas: hipertrofia acentuada do músculo reto inferior e do músculo reto interno, na órbita esquerda, com proptose ocular, compatível com oftalmopatia tiroideia. Foi então pedida função tiroideia: TSH = 102,41 µUI/mL (0,55-4,78); T4 livre = 0,35 ng/dL (0,89-1,76); anticorpos anti-tiroglobulina < 15 UI/mL (< 60) e anti-peroxidase = 3.882 UI/mL (< 60). Realizou ecografia da tiróide: glândula de dimensões normais, com ecoestrutura heterogênea, sem nódulos. Iniciou terapêutica com levotiroxina sódica 50 microgramas/dia e prednisolona 1 mg/kg/dia (60 mg/dia). Foi enviado à consulta de Endocrinologia, sendo observado 10 dias depois. Aí, aumentou-se a dose de levotiroxina sódica para 75 microgramas/dia, manteve-se a corticoterapia, com redução progressiva de dose e orientou-se o doente para a consulta de Oftalmologia. Três meses depois, foi reavaliado: apresentava-se corado e hidratado, ainda com exoftalmia à esquerda. Analiticamente: TSH = 0,57 µUI/mL (0,34-5,6); T4 livre = 12,5 pmol/L (7,9-14,4); anticorpos anti-receptor da TSH = 1UI/L (< 1,6). Referia sentir-se com mais energia e notava a barba menos rarefeita. Mantinha queixas de diplopia vertical. Terminou o tratamento com prednisolona e vai realizar nova TAC das órbitas.

Conclusão: A orbitopatia ligada à patologia tiroideia pode surgir em doentes com tiroidite de Hashimoto e hipotiroidismo, causando grande morbidade. Exige tratamento imediato e especializado (Endocrinologia e Oftalmologia), de forma a minimizar as suas consequências.

P080. CARCINOMA PAPILAR NUM QUISTO DO CANAL TIROGLOSSO – 2 CASOS CLÍNICOS

I. Sapinho, C. Matos, C. Coelho, H. Simões, N. Pinheiro, P. Montalvão, A. Afonso

Departamento de Endocrinologia e Cirurgia, ORL e Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas.

Introdução: Os quistos do canal do tiroglossos (QCT) são as lesões quísticas congénitas cervicais mais frequentes e são malignos em menos de 1 % dos casos. O diagnóstico diferencial entre carcinoma com origem no próprio quisto e metástase de um carcinoma primário da tiróide é difícil. Os estudos sugerem que dos doentes com carcinoma do QCT, 11 a 33% têm carcinoma da tiróide. Considera-se que o carcinoma tem origem no quisto se houver evidência histológica de

células epiteliais escamosas ou colunares, células foliculares normais na parede do quisto, ausência de adenopatias e evidência ecográfica de uma glândula tiroideia normal. Apresentam-se 2 casos clínicos e são discutidas atitudes terapêuticas:

Casos clínicos: Doente do sexo masculino 36 anos com o diagnóstico histológico de carcinoma papilar inferior a 1cm de um QCT e que não foi submetido a tireoidectomia por a ecografia da tiróide revelar apenas um quisto de 3 mm no LE. Doente do sexo feminino com 55 anos que foi simultaneamente operada a um QCT e a tireoidectomia total por bócio multinodular volumoso (55 mm LD) e cuja histologia identificou um microcarcinoma papilar variante folicular de 1 mm no LD da tiróide e “foco de variante folicular de carcinoma papilar aparentemente originada em lesão adenomatosa pre-existente” no QCT. Em ambos os casos foi decidido não efectuar terapêutica com iodo-radioactivo e manter os doentes sob terapêutica supressiva.

Discussão: O tratamento dos doentes com carcinoma do QCT é controverso, em parte devido à ausência de diagnóstico pré-operatório, raridade da patologia e possibilidade de malignidade tiroideia concomitante. Estudos recentes têm demonstrado bons resultados com a técnica cirúrgica de Sistrunk e que as abordagens complementares (tireoidectomia total e terapêutica com iodo radioactivo) devem ser reservadas para grupos de elevado risco.

P081. TAQUICARDIOMIOPATIA NO CONTEXTO DE TIROTOXICOSE CRÓNICA

M. Bigotte Vieira¹, N. Gaibino², A.R. Gomes³, A. Oliveira²

¹Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal; ²Serviço de Medicina I; ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Objectivo: Apresentar caso clínico paradigmático de taquicardiomiopatia secundária a tirototoxicose crónica.

Caso clínico: Doente do género feminino, 64 anos de idade, caucasiana, solicitadora, autónoma. Antecedentes pessoais de hipertiroidismo (40 anos de evolução), bócio multinodular tóxico, acidente isquémico transitório, litíase renal, úlcera gástrica. Medicada com tiamazol 5 mg 1 id e esomeprazol 20 mg 1 id. A doente recorreu ao serviço de urgência por quadro de opressão torácica e dispneia. Endocrinologista assistente alterara na véspera dose de tiamazol para 5 mg 6 id após avaliação analítica, realizada no contexto de cansaço de agravamento progressivo e palpitações, ter revelado TSH < 0,01 (uU/mL), FT4 5,82 (ng/dL) e FT3 3,98 (pg/mL). Ao exame objetivo destacava-se taquicardia, exoftalmia moderada, bócio com nódulo tiroideu palpável à esquerda, edema bilateral depressível dos membros inferiores. Eletrocardiograma revelou fibrilação auricular (FA) com resposta ventricular rápida (RVR) e frequência cardíaca (FC) aproximada de 140 bpm. Foi iniciada terapêutica com propranolol, propafenona e enoxaparina tendo ocorrido diminuição marcada de FC (75 bpm) e reversão a ritmo sinusal. A doente apresentou agravamento da dispneia associado a incapacidade para terminar frases. Radiografia de tórax com índice cardio-torácico aumentado, reforço hilar bilateral e hipotransparência difusa bibasal sugestiva de estase pulmonar. Ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo com compromisso grave da fração de ejeção por hipocinesia difusa. Considerou-se hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca no contexto de taquicardiomiopatia secundária a FA com RVR de longa duração, agudizada no contexto de terapêutica betabloqueante. A doente foi internada destacando-se TSH < 0,008 (uU/mL), FT4 1,82 (ng/dL) e FT3 3,20 (pg/mL). Na ecografia tiroideia realizada foram detetados bócio e nódulos tiroideus nos lobos esquerdo (4 cm) e direito (2 cm). Foi realizado ajuste terapêutico de dose de tiamazol, início de propafenona, bisoprolol, enalapril e varfarina. A doente teve alta clinicamente estável referenciada a consulta de Endocrinologia.

Discussão: A deteção atempada de tirototoxicose permitirá o controlo terapêutico destes doentes com possível prevenção de mecanismos adaptativos crónicos potencialmente fatais como taquicardiomiopatia e conseqüente melhoria do prognóstico vital e funcional. Taquicardiomiopatia é uma causa potencialmente reversível de insuficiência cardíaca induzida por arritmias ventriculares ou supraventriculares, devendo ser considerada em doentes com insuficiência cardíaca e hipertiroidismo.

P082. UM CASO DE DOENÇA DE GRAVES ASSOCIADA A PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL, PANCITOPÉNIA E DOENÇA CELÍACA

C. Faria, A. di Sarno, S. Guerra, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, CHLN-Hospital de Santa Maria.

Introdução: A doença de Graves, a causa mais comum de hipertiroidismo, sobretudo em mulheres jovens, pode cursar com manifestações e patologias de vários órgãos e sistemas. Muitas destas resolvem ou melhoram, como seria expectável, com o tratamento e controlo do hipertiroidismo.

Caso clínico: Mulher de 37 anos, admitida por fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca (IC) descompensada. À observação destacava-se um bócio e moderada exoftalmia. Foi pedida a função tiroideia que mostrou TSH suprimida, FT4 de 9 ng/dL e FT3 indetectável. Os TRAb foram positivos. A ecografia tiroideia mostrou uma glândula de dimensões aumentadas e hipervascularizada. Por apresentar um sopro sistólico, efectuou-se um ecocardiograma que mostrou um prolapso da válvula mitral (PVM), com insuficiência mitral grave associada. Laboratorialmente, verificou-se a presença de pancitopénia, com aumento dos parâmetros de hemólise. A ferritina, o ácido fólico e a vitamina B12 estavam normais. Por queixas de diarreia, foram pedidos os anticorpos antigliadina e antitransglutaminase, que foram positivos, com posterior confirmação anatomo-patológica do diagnóstico de doença celíaca. A doente foi medicada com metibazol e nebulolol e foi posteriormente submetida a tireoidectomia total. O exame anatómopatológico mostrou um microcarcinoma papilar de 5mm e aspectos compatíveis com D. de Graves. Está, neste momento, assintomática, em eutiroidismo clínico e laboratorial, sem sinais ou sintomas de IC. Verificou-se normalização do hemograma e melhoria significativa da insuficiência mitral, que neste momento é apenas ligeira, tendo sido adiada a cirurgia cardíaca.

Discussão: A associação entre doença autoimune da tiróide, nomeadamente D. de Graves, e PVM tem sido descrita, embora o mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não esteja totalmente compreendido. A pancitopénia é uma complicação rara da D. de Graves e o mesmo se verifica para a doença celíaca, presente em cerca de 5% dos doentes com patologia autoimune da tiróide. O tratamento do hipertiroidismo é essencial para o controlo das patologias associadas.

P083. LINFOMA DA TIROIDE: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Espírito Santo^{1,2}, P. Marques¹, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: O linfoma representa < 2% dos tumores malignos da tiroide e a sua associação com tiroideite de Hashimoto (TH) é conhe-

cida. A possibilidade de se manifestar como massa cervical de crescimento rápido impõe o diagnóstico diferencial com o carcinoma anaplásico da tireoide (CAT).

Caso clínico: Mulher, 86 anos, com disfagia, disфония, dispneia e tumefação cervical, com 4 semanas de evolução. À observação, estridor em repouso, tireoide deformada por massa volumosa, aderente aos planos profundos, de consistência aumentada e adenopatias cervicais. Laboratorialmente: TSH-26,27 μ UI/mL [0,5-4]; T4 livre-0,67 ng/dL [0,9-1,7]; anticorpos anti-tiroglobulina-10.779 UI/mL. Ecograficamente, tireoide heterogênea com esboços pseudonodulares e múltiplas adenopatias cervicais bilaterais. A TC cervico-torácica mostrou volumosa lesão cervical, de limites mal definidos, com 138 \times 88 \times 98 mm, envolvendo circunferencialmente a hipofaringe e a traqueia, condicionando estenose do seu lúmen (< 5mm); eram também visíveis adenopatias cervicais e mediastínicas. A 18 F-FDG PET-TC revelou doença extensa com atividade a nível cervical (SUV_{max} de 32,4), mediastínico, inguinal, esplênico e ósseo. Iniciou-se corticoterapia endovenosa com melhora das queixas dispensando traqueotomia e/ou intubação naso-gástrica. A citologia aspirativa com citometria de fluxo e a biópsia excisional de gânglio linfático estabeleceram o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin B difuso de grandes células. A doença está assintomática após resposta favorável à quimioterapia.

Discussão: O linfoma da tireoide deve ser considerado no diagnóstico diferencial de massa cervical de crescimento rápido. A citologia aspirativa com citometria de fluxo e/ou biópsia estabelecem o diagnóstico. Neste caso, a coexistência de TH, a consistência não-pétreia da massa cervical, a resposta rápida à corticoterapia e a exuberante atividade metabólica da massa cervical e dos territórios ganglionares cervicais, mediastínicos e inguinais favoreciam a hipótese de linfoma. A apresentação do linfoma da tireoide pode ser similar à do CAT mas o tratamento e prognóstico das duas entidades diferem radicalmente justificando a importância de um diagnóstico correto e atempado.

P084. ANTICORPOS ANTI-TIROGLOBULINA EM DOENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE: EVOLUÇÃO ATÉ À NEGATIVAÇÃO

R. Espírito Santo^{1,2}, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: A tiroglobulina sérica (Tg) é o marcador por excelência para vigilância, pós tireoidectomia, de doentes com carcinoma diferenciado da tireoide. Os anticorpos anti-tiroglobulina (ATg) interferem com os métodos imunométricos para doseamento de tiroglobulina e dificultam a monitorização destes doentes.

Métodos: Análise retrospectiva de 5 casos em que se documentou título elevado de ATg no pós-operatório imediato.

Resultados: Os casos 1, 4 e 5 tinham histologia de carcinoma papilar (CP) forma clássica; o caso 3 era um CP padrão clássico e folicular e o caso 2 era um carcinoma pouco diferenciado com áreas que identificavam filiação em CP. Só nos casos 1 e 4 havia referência a

tireoidite linfocítica associada. No caso 2 o tratamento cirúrgico foi em 2 tempos. Em todos: a monitorização imagiológica (eco cervical), pós-operatória, foi negativa e o título de ATg decresceu consistente e progressivamente até à negativação. Por ocasião da última observação (follow-up 6,8 \pm 2,7 anos), todos em remissão.

Conclusão: Nos doentes com ATg positivos 1) a tendência evolutiva dos anticorpos (estabilidade, elevação ou diminuição), quando o método de deteção é o mesmo, pode antecipar a evolução clínica; 2) a normalização dos anticorpos pós 131 I é geralmente lenta e pode demorar vários anos.

P085. CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDEIA EM STRUMA OVARIÍ

R. Ferreira¹, M. Oliveira¹, I. Carvalho², T.C. Ferreira², P. Conde³, C. Vasconcelos¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz (CHLO). ²Serviço de Medicina Nuclear, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ³Serviço de Ginecologia/Obstetrícia, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida.

Introdução: A presença de tecido tiroideu superior a 50% num tumor do ovário designa-se struma ovarii. Trata-se de uma patologia rara, 1% dos tumores do ovário, sendo maligna em 5 a 10% dos casos. A tireotoxicose ocorre com pouca frequência. O objectivo deste trabalho consiste na apresentação de um caso raro de carcinoma papilar da tireoideia em struma ovarii.

Caso clínico: Apresenta-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino com 34 anos que iniciou quadro de dismenorreia e irregularidades menstruais. Com antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Da história ginecológica destacava-se G2P1A1. Manifestava interesse na preservação da fertilidade. Realizou ecografia pélvica e, posteriormente, RM abdomino-pélvica onde se referia "... teratoma do ovário direito com 59 \times 50 \times 60 mm". Foi submetida a ooforectomia direita. O resultado histológico foi "teratoma quístico ovárico, com predomínio de tecido tiroideu (struma ovarii), focalmente com aspectos sugestivos de carcinoma papilar da tireoideia". A doente não apresentava clínica sugestiva de tireotoxicose, sendo a função tiroideia normal e os anticorpos negativos. A ecografia cervical revelou um bócio micronodular. Foi submetida a tireoidectomia total. A histologia mostrava "microcarcinoma papilar, padrão clássico, unifocal, sem angioinvasão ou extensão extra-tiroideia (pT1a, Nx, Mx)". Realizou terapêutica ablativa com iodo-131. A cintigrafia corporal após terapêutica revelou "resíduo cervical de pequenas/moderadas dimensões; restante captação fisiológica". A tiroglobulina estimulada foi de 2,9 ng/mL. Actualmente, sob terapêutica supressiva com levotiroxina, a tiroglobulina não é doseável. Do ponto de vista ginecológico não há evidência imagiológica de recidiva.

Discussão: Dada a raridade desta situação clínica o tratamento preconizado não está uniformizado, dependendo do estágio da doença e necessidade ou não de preservação da fertilidade. No caso clínico descrito optou-se por ooforectomia unilateral, e posteriormente tireoidectomia total com terapêutica ablativa com iodo-131 e terapêutica supressiva com levotiroxina. O follow up terá de ser necessariamente prolongado, sendo o prognóstico favorável.

Tabela Poster P084

Caso	Sexo	Idade ao diagnóstico (anos)	pTN	Cirurgia	Título ATg Pós cirurgia (UI/ml)	131I (mCi)	Tempo até à normalização (anos)
1	F	63	pT1a(m)pNx	TT	2.128	113	2,5
2	F	40	pT3pN1b	TT + ECC	2.207	463	7
3	F	51	pT2(m)pNx	TT	750	113	2,5
4	F	33	pT1bpNx	TT	6.966	70	6,5
5	F	19	pT1bN1b	TT + ECC	3.636	113	5

TT tireoidectomia total; ECC esvaziamento compartimento central.

P086. EXCELENTE RESPOSTA AO IODO-131 NUM CASO DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE REVELADO POR DOENÇA ÓSSEA DISSEMINADA

M. da Silva-Vieira, J. Simões-Pereira, R. Santos, V. Leite

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: O carcinoma diferenciado da tiroide (CDT) apresenta-se sob a forma de metástases em 9-15% dos casos, sobretudo no pulmão (50%) e o osso (20%). O tratamento de metástases ósseas (MOs) que fixam o Iodo-131, tem sido associado a aumento da sobrevivência, embora raramente seja curativo. Apresenta-se um caso clínico de boa resposta ao Iodo-131, em doente com MOs disseminadas.

Caso clínico: Sexo feminino, 78 anos, com diagnóstico de metástase de CDT após biópsia de lesão exóftica da calote craniana com componente osteolítico, assintomática (componente ósseo com 30 mm e extracraniano 40 mm). Em exames de estadiamento (TAC torácica e cintigrafia óssea) detectam-se MOs na grelha costal, com componente de partes moles (a maior na parede torácica postero-lateral direita com 52 × 82 mm) e região sacro-ilíaca (S1/2 com 49 × 29 mm), assim como no parênquima pulmonar (4 micronódulos de diâmetro máximo de 5 mm). Submetida às seguintes intervenções terapêuticas: 1) tireoidectomia total com diagnóstico histológico de carcinoma papilar da tiroide, variante folicular, lobo esquerdo, 86 mm, com extensa angioinvasão; 2) radioterapia externa sobre lesão da calote (8 Gy); 3) quatro terapêuticas com Iodo-131 sob TSH recombinante (ATA 600 mCi). A evolução da tiroglobulina durante os tratamentos com ¹³¹I é apresentada na tabela (TSH > 100 µUI/mL, AAT < 280 UI/mL e IU < 100 µg/L). Na cintigrafia 48h após a última terapêutica, verificou-se persistência de MOs multifocais, sem critérios de progressão, com diminuição de captação/desaparecimento de várias lesões. Estes resultados coincidem com a diminuição do diâmetro das lesões reportadas em TAC.

Evolução da Tg ao longo de 4 terapêuticas com Iodo-131

	Terapêutica			
	1ª	2ª	3ª	4ª
Tg (ng/mL)	172.280	13.556	15.637	10.407

Discussão: O caso clínico descrito ilustra o benefício do tratamento com Iodo-131 de MOs disseminadas, nos casos em que se verifica avidade ao radiofármaco.

P087. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIROIDEIA NO DOENTE INTERNADO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO

C. Machado, S. Monteiro, M.J. Oliveira

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

Introdução: Em doentes internados não está recomendada a avaliação da função tiroideia por rotina. Este trabalho tem como objetivo averiguar as principais razões que levam à pesquisa de disfunção tiroideia no doente internado e as principais alterações encontradas.

Métodos: Revisão de processos clínicos de uma seleção randomizada de doentes internados num Serviço de Medicina Interna.

Resultados: Total de 255 doentes (151 sexo feminino e 104 sexo masculino, idade média 77,8 (± 14,2 anos). A função tiroideia foi avaliada em 68,6% dos doentes. A maioria dos doentes (69,1%) tinha função tiroideia normal; a principal alteração encontrada foi a síndrome eutiroideu doente (13,1%). Hipo e hipertiroidismo subclínico estavam presentes em 5,1%. Disfunção clínica foi encontrada em apenas 4,6% dos doentes; não se verificando uma associação estatisticamente significativa entre avaliação da função tiroideia e deteção de doença. 4% dos doentes apresentavam hipotiroidismo clínico, 57,1% dos quais de novo. Destes, em apenas 25% dos doentes foi iniciado tratamento. Hi-

peritiroidismo clínico de novo foi diagnosticado em 1 doente (0,6%), tendo sido iniciado tratamento. Nos doentes cuja função tiroideia foi avaliada, 16,6% apresentavam fibrilhação auricular (FA) descompensada com resposta ventricular rápida (RVR), 11,4% quadro de anemia em estudo, 10,9% doença tiroideia conhecida e 5,1% FA de novo. A associação entre avaliação da função tiroideia e presença de doença tiroideia conhecida, FA com RVR e anemia em estudo foi estatisticamente significativa.

Conclusão: A avaliação da função tiroideia faz parte do estudo na maioria dos doentes internados. É importante salientar que, apesar de clínica passível de enquadramento em doença tiroideia, a maioria dos doentes apresentava função tiroideia normal, pelo que a avaliação da função tiroideia deverá ser realizada apenas após exclusão de outras patologias mais comuns e, idealmente, em regime de ambulatório.

P088. DISFUNÇÃO TIROIDEIA SUBCLÍNICA NO DOENTE INTERNADO

C. Machado, S. Monteiro, M.J. Oliveira

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

Introdução: Disfunção tiroideia subclínica representa um défice ou excesso ligeiro de hormona tiroideia e pode estar associado a consequências clínicas adversas. É objetivo deste trabalho averiguar a prevalência de disfunção tiroideia subclínica numa população de doentes internados e a atitude tomada perante estas alterações.

Métodos: Revisão de processos clínicos de uma seleção randomizada de doentes internados num Serviço de Medicina Interna.

Resultados: Num total de 255 doentes, a função tiroideia foi avaliada em 68,6% dos doentes, constituindo a amostra final 175 doentes (103 sexo feminino, 74 sexo masculino; média de idades 78 ± 13,4 anos). Disfunção tiroideia subclínica foi encontrada em 10,3%, a maioria do sexo feminino (66,7% versus 33,3%). Verificou-se igual percentagem de hipo e hipertiroidismo subclínico (5,1%). Dos doentes com hipotiroidismo subclínico, 4 (44,4%) apresentavam doença tiroideia conhecida (hipotiroidismo subclínico iatrogénico); destes, em apenas 1 foi feito ajuste terapêutico. Valores de TSH ≥ 10 uUI/mL não foram encontrados. Terapêutica com hormona tiroideia foi iniciada em 2 doentes (22,2%). Dislipidemia e insuficiência cardíaca (IC) estavam presentes em 66,7%. A maioria dos doentes (55,6%) apresentava ≥ 3 fatores de risco cardiovasculares (CV). Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre início de tratamento e número de fatores de risco CV. Dos doentes com hipertiroidismo subclínico, 2 (22,2%) apresentavam doença tiroideia conhecida e 2 (22,2%) tinham valores de TSH ≤ 0,1 uUI/mL. Em nenhum foi iniciada terapêutica. Fibrilhação auricular estava presente em 55,6%. A maioria (66,7%) dos doentes foi medicada durante o internamento com corticoterapia.

Conclusão: Na maioria dos doentes com disfunção tiroideia subclínica não foi iniciada terapêutica. A decisão de iniciar terapêutica deve ser individualizada, tendo em vista o risco CV e apenas após exclusão de outras causas passíveis de elevar ou suprimir a TSH.

P089. TEMPESTADE TIROIDEIA NUM SERVIÇO DE URGÊNCIA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A. Vieira, A. Faustino, T. Silva, H. Vara Luíz, C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta.

Introdução: A tempestade tiroideia (TT) representa uma entidade clínica rara resultante da exacerbação aguda do hipertiroidismo, apresentando um elevado potencial de gravidade, sendo que o seu diagnóstico assenta essencialmente em elementos clínicos.

Caso clínico: Mulher de 60 anos de idade com antecedentes patológicos de hipertireoidismo não medicado com dois anos de evolução, doença reumática em estudo, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade grau II (IMC 35). Medicada em ambulatório com deflazacort, omeprazol e metformina. Admitida no serviço de urgência (SU) em contexto de fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida. Analiticamente apresentava TSH < 0,01 mU/L [0,27-4,20 mU/L], T3 livre 12,78 pg/mL [2,00-4,40 pg/mL] e T4 livre 3,37 ng/dL [0,93-1,70 ng/dL]. No segundo dia de internamento na unidade de observação do SU, a doente apresentou um quadro psicótico inaugural de difícil controlo, sendo observada por Psiquiatria, tendo realizado avaliação imagiológica por TC CE que não documentou alterações. Posteriormente é avaliada por Endocrinologia que colocou como possível hipótese diagnóstica a presença de TT com atingimento do sistema nervoso central (score 35 no Sistema de Pontuação de Burch e Wartofsky). É transferida para Unidade de Cuidados Intensivos para tratamento e monitorização. Após optimização da terapêutica (tiamazol, hidrocortisona, soluto de Lugol, colestiramina e propranolol), assistiu-se a uma evolução clínica favorável.

Discussão: Este caso é um exemplo pragmático da importância do elevado índice de suspeição no diagnóstico de TT, dando ênfase à necessidade de estabelecer um diagnóstico precoce pois, quanto mais tardia for a intervenção, mais desfavorável será o seu prognóstico.

P090. VASCULITE ANCA-POSITIVA SECUNDÁRIA AO PROPILTIOURACILO

P. Souteiro¹, J. Freitas², S. Amaral³, S. Belo^{4,5}, P. Rodrigues-Pereira⁶, I. Meirinho⁷

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João. ²Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto. ³Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra. ⁴Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ⁵Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. ⁶Serviço de Anatomia Patológica; ⁷Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar São João.

Introdução: O propiltiouracilo é um fármaco usado no tratamento do hipertireoidismo, tendo como efeitos laterais fenómenos de autoimunidade. Apesar da seropositividade para os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) ser frequente em doentes sob esta terapêutica, a ocorrência de vasculite clinicamente evidente é rara.

Caso clínico: Mulher de 65 anos, com hipertireoidismo com 2 anos de evolução, medicada com propiltiouracilo desde o diagnóstico. Recorreu ao Serviço de Urgência por dispneia, dor torácica de características pleuríticas e tosse hemoptoica com 2 dias de evolução. Negava febre, artralgias, mialgias ou rash. Objetivamente encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável, com spO_2 de 82% em ar e crepitações no terço inferior de ambos os hemitórax. Analiticamente apresentava insuficiência respiratória (pO_2 -44,8 mmHg), queda de Hb ($14 > 10,1$ g/dL) no espaço de um mês, sem leucocitose e PCR 173,3 mg/dL. Sedimento urinário com eritrocitúria (6.423,5/uL). Rx torácico com infiltrado bilateral dos lobos inferiores. Internada com diagnóstico de provável vasculite com envolvimento pulmão-rim. Realizou TC torácico (padrão em vidro despolido compatível com hemorragia alveolar) estudo auto-imune (ANCAs-MPO > 200 U/ml), estudo tiroideu (TSH 0,24 uIU/mL - vr: 0,35-4,94; T4L 0,7 ng/dL - vr: 0,7-1,48; TRABs negativos; Anti-TPO 20,8 UI/mL) e ecografia da tireóide (tireóide de dimensões diminuídas com ecoestrutura heterogêna). Por deterioração da função renal (pCr 0,76 > 1,35 mg/dL) realizou biópsia renal que revelou quadro morfológico de vasculite. Suspendeu propiltiouracilo e iniciou pulsos de metilprednolona e ciclofosfamida com resolução do quadro respiratório, hematológico e renal. Teve alta com orientação para consulta de Nefrites-Nefrologia/Reumatologia/Medicina Interna e Endocrinologia. Atualmente apresenta-se em remissão, sob prednisolona e azatioprina, e eutiroidia sem terapêutica dirigida.

Discussão: A vasculite ANCA-positiva secundária ao propiltiouracilo tem como características a positividade para os ANCA do tipo MPO e a boa resposta à suspensão fármaco, tal como no caso apresentado. O bom prognóstico e a baixa taxa de recorrência, quando comparados com as vasculites primárias, são também características desta entidade.

P091. UTILIDADE DA TIROGLOBULINA NO SEGUIMENTO DE CARCINOMAS DIFERENCIADOS DA TIRÓIDE NÃO SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA ABLATIVA COM IODO 131

R. Fonseca¹, F. Rodrigues², T. Martins², R. Martins², J. Santos², J. Couto², N. Cunha², F. Valido²

¹Hospital Egas Moniz, CHLO. ²Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil.

Introdução: Recentemente houve um aumento da prevalência do carcinoma diferenciado da tireóide (CDT), nomeadamente de tumores de baixo risco, nos quais a terapêutica ablativa com Iodo 131 tem sido usada mais seletivamente. A tiroglobulina (Tg) não diferencia tecido tiroideu residual de persistência de doença.

Objectivo: Avaliar a importância da Tg no seguimento de doentes com CDT, de baixo risco, não submetidos a terapêutica ablativa com Iodo 131.

Métodos: Estudo retrospectivo observacional de doentes com o diagnóstico de CDT, com diâmetro ≤ 2 cm (intratiroideus, sem metástases detectáveis histológica ou clinicamente - T1N0M0), submetidos a tireoidectomia total entre 2001 e 2013, sem terapêutica ablativa. Excluídos aqueles com seguimento inferior a 1 ano e anticorpos antitiroglobulina doseáveis. Foram colhidos dados relativos à cirurgia, histologia e ao seguimento clínico, analítico e imagiológico. Usados métodos de estatística descritiva, Teste-t de Student em variáveis contínuas e o qui-quadrado em variáveis categoriais.

Resultados: Um total de 324 doentes foi considerado ($n = 324$), com uma idade média ao diagnóstico de 51,5 anos (20-81) e predominância do género feminino (85,5%). Relativamente à histologia, a maioria era de carcinoma papilar (93,2%), com uma dimensão média de 8,39 mm (1-20), sendo 64,5% categorizados em T1a e 35,5% T1b. 93,2% não tinham evidência de doença, 5,6% abandonaram a consulta e 1,2% morreram (sem doença). Os últimos valores de Tg foram indoseáveis em 77,2%, 0,2-1 ng/mL em 14,5% e > 1 ng/ml em 8,3% dos casos. Verificou-se uma descida do valor médio de Tg entre a primeira e última avaliação ($p < 0,001$). Os valores de Tg correlacionavam-se de forma estatisticamente significativa com o valor de TSH ($p < 0,001$).

Conclusão: A Tg é indoseável sob supressão da TSH na maioria dos doentes de baixo risco, sem anticorpos antitiroglobulina, que não efectuaram tratamento ablativo com iodo radioactivo. A evolução da Tg ao longo do tempo é um dado fundamental a considerar no seguimento destes doentes.

P092. IMPORTÂNCIA DA CINTIGRAFIA TIROIDEIA NO RECONHECIMENTO DA SÍNDROME DE MARINE-LENHART

R. Fonseca, C. Barreiros, C. Bello, F. Santos, R. Capitão, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos

Hospital Egas Moniz, CHLO.

Introdução: A doença de Graves (DG) é a causa mais frequente de hipertireoidismo. A sua coexistência com nódulos tóxicos constitui a rara síndrome de Marine-Lenhart. A terapêutica com anti-tiroideus nestes casos raramente leva à remissão, com recidivas frequentes logo após a interrupção ou redução da dose.

Caso clínico: Doente de 39 anos, sexo feminino, referenciada a consulta de Endocrinologia por hipertireoidismo de novo. Queixas de

palpitações, sudorese e irritabilidade. À observação, apresentava tireoide difusamente aumentada, com nódulo volumoso no lobo esquerdo; taquicardia (122 bpm), sem oftalmopatia. Analiticamente destacava-se: TSH < 0,02 uU/mL, T4L 2,3 ng/dL (0,71–1,85), T3L 10 pg/mL (4,26–8,10) e TRAb 4,0 u/L. Foi medicada com tiamazol 15 mg/dia e propranolol 40 mg 3 × dia, com melhoria clínica e analítica. A ecografia tiroideia mostrou tireoide de dimensão aumentada, com o lobo esquerdo com volumosa formação nodular isoecogénica com halo hipoeecogénico e ecoestrutura heterogénea com 37 por 21 mm. O nódulo foi caracterizado citologicamente, sendo o resultado de bócio colóide hiperplásico. A doente cumpriu 18 meses de terapêutica, com normalização dos doseamentos de TSH e hormonas tiroideias. Logo após a suspensão da terapêutica, verificou-se recidiva dos sintomas, comprovando-se padrão analítico de hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,02 uU/mL), com TRAb de 1,5 u/L. Foi pedida cintigrafia tiroideia, que foi sugestiva de presença de nódulo(s) hiperfuncionante(s), quentes(s), na metade inferior do lobo esquerdo da tiróide (adenoma) e o restante parênquima do lobo esquerdo apresentava hiperfunção moderada (compatível com diagnóstico de DG). A doente iniciou novamente tratamento com tiamazol, até terapêutica definitiva com tireoidectomia total.

Discussão: A coexistência de doença de Graves com nódulos tóxicos, apesar de rara, tem um impacto importante no seguimento dos doentes, uma vez que poderá modificar a abordagem terapêutica inicial. Apesar do fácil acesso ao doseamento do TRAb que confirma a DG, a cintigrafia tiroideia é crucial para o diagnóstico destes casos.

P093. LIPOSARCOMA DA TIRÓIDE

D. Macedo¹, J. Simões Pereira¹, H. Vilar¹, R.A. Cabrera² F. Coelho³, C. Costa³, V. Leite¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ³Serviço de Cirurgia Geral II, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: As neoplasias não-epiteliais da glândula tiroideia correspondem a cerca de 5% dos tumores malignos da tiróide. Destacam-se os linfomas e, mais raramente, os sarcomas. Descreve-se o caso de um indivíduo com o diagnóstico de liposarcoma pleomórfico da tiróide.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 79 anos, com história progressiva de síndrome metabólica, que referiu o aparecimento súbito de massa cervical direita associada a queixas compressivas. Realizou ecografia cervical que revelou volumoso nódulo sólido, hipoeecogénico e heterogéneo no lobo direito da tiróide com 60 × 37 mm, pelo que foi submetido a CAAF. Os esfregaços revelaram células isoladas, grandes, pleomórficas e fusiformes, sugestivas de neoplasia indiferenciada da tiróide. Foi encaminhado com urgência para cirurgia, tendo realizado tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central. O diagnóstico histológico foi de liposarcoma pleomórfico da tiróide com extenso crescimento extra-tiroideu, metastização ganglionar e tumor na margem cirúrgica (S100 +; AE1/AE3, CAM5.2, TTF1 e PAX8 -). Os exames complementares de diagnóstico e estadiamento revelaram tumor na loca cirúrgica com infiltração traqueal, metastização ganglionar cervical e mediastínica e hepática extensa. A rápida deterioração do estado geral do doente não permitiu a realização de terapêuticas adjuvantes, tendo falecido 3 meses após o diagnóstico por insuficiência hepática aguda.

Discussão: De acordo com o nosso conhecimento, apenas estão descritos 7 casos de liposarcoma da tiróide na literatura. Caracterizam-se pela invasão extensa das estruturas adjacentes e comportamento muito agressivo. Apesar de apenas a cirurgia ter provado ser eficaz, deve ser ponderada a realização de radioterapia adjuvante nos casos em que a excisão é incompleta e, eventualmente, quimioterapia.

P094. MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E A DOENÇA DE GRAVES

H. Greenfield¹, C. Neves^{1,2}, J.S. Neves^{1,2}, S.C. Oliveira^{1,2}, O. Sokhatska^{1,3}, C. Esteves^{1,2}, M. Pereira², C. Dias^{1,4}, J.L. Medina¹, L. Delgado^{1,3}, D. Carvalho^{1,2,5}

¹Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço e Laboratório de Imunologia, Centro Hospitalar de São João. ⁴Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. ⁵Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: A influência da doença de Graves no sistema cardiovascular está dependente da função tiroideia. A interferência da autoimunidade na patologia cardiovascular permanece por esclarecer.

Objectivo: Avaliar a relação entre a função tiroideia, autoimunidade, resistência à insulina e fatores de risco cardiovasculares na doença de Graves.

Métodos: Avaliamos a função tiroideia, anticorpos anti-tiroideus, IMC, HOMA-IR, QUICKI, HISI (Hepatic Insulin Sensitivity Index), WBISI (Whole-Body Insulin Sensitivity Index), IGI (Insulinogenic Index) e os níveis de colesterol total (CT), HDL, LDL-colesterol, triglicéridos, ApoB, ApoA1, Lp(a), homocisteína, PCR (proteína C-reativa), ácido fólico e vitamina B12 em 122 pacientes (92,6% mulheres) com doença de Graves: 59 doentes eutiroideus, 22 doentes hipertiroideus e 28 doentes com hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,35 µU/ml). Estes grupos foram seguidos entre 2012 e 2015. Foram usados o teste de Mann-Whitney, regressão logística e a correlação de Spearman para a análise estatística.

Resultados: Os níveis de PCR foram significativamente mais elevados nos doentes hipertiroideus comparativamente aos eutiroideus (0,62 ± 0,42 vs 0,24 ± 0,23 mg/L, p = 0,042). Os TRABs foram superiores no hipertiroideus por comparação com o grupo de hipertiroidismo subclínico (9,65 ± 11,82 vs 7,45 ± 9,97 IU/mL, p < 0,001) e com o grupo eutiroideu (9,65 ± 11,82 vs 2,66 ± 5,82 IU/mL, p < 0,001). Os níveis de Anti-Tg diminuíram no follow-up no grupo hipertiroideu (117,2 ± 159,75 vs 43,31 ± 90,8 IU/mL, p = 0,044). Houve uma diminuição progressiva de níveis de anti-TPO (562,07 ± 537,63 vs 260,61 ± 364,27 IU/mL, p < 0,001) e TRABs (5,12 ± 8,50 vs 1,82 ± 3,48 IU/mL, p < 0,001) em todos os grupos. No grupo hipertiroideu houve uma correlação entre T3L e colesterol total (r = -0,751; p = 0,001), LDL (r = -0,781; p = 0,001), vitamina B12 (r = 0,718; p = 0,013) e TRABs (r = 0,838; p = 0,001) e entre T4L e ácido fólico (r = 0,61; p = 0,027) e TRABs (r = 0,629; p = 0,038). No grupo total os níveis de T3L tiveram uma correlação positiva com QUICKI (r = 0,490; p < 0,001), HISI (r = 0,478; p < 0,001) e WBISI (r = 0,401; p < 0,001) e uma correlação negativa com HOMA-IR (r = -0,478; p < 0,001) e IGI (r = -0,246; p = 0,028).

Conclusão: Na doença de Graves, a evolução dos níveis de anticorpos parece estar associada com alterações da função tiroideia e nos fatores de risco cardiovasculares.

P095. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

B. Bouça¹, C. Neves^{1,2}, J.S. Neves^{1,2}, S.C. Oliveira^{1,2}, O. Sokhatska^{1,3}, C. Esteves^{1,2}, M. Pereira², C. Dias^{1,4}, J.L. Medina¹, L. Delgado^{1,3}, D. Carvalho^{1,2,5}

¹Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço e Laboratório de Imunologia, Centro Hospitalar de São João. ⁴Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. ⁵Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Objectivo: Avaliar a associação entre a função tiroideia, os níveis de anticorpos anti-tiroideus, a insulinoresistência e os marcadores de risco cardiovascular em doentes com tireoidite autoimune.

Métodos: 253 doentes com tiroidite autoimune (237 mulheres; idade $47,2 \pm 16,1$ anos) foram avaliados. Analisamos as variações da função tiroideia, dos anticorpos anti-tiroideus, os índices de insulino-resistência HOMA-IR, QUICKI, HISI (HepaticInsulinSensitivityIndex), WBISI (Whole-Body InsulinSensitivityIndex), IGI (InsulinogenicIndex), o perfil lipídico, ácido fólico e vitamina B12 (vitB12), durante um período de 3 anos (2012-2015). Foram definidos dois grupos: eutiroideu ($n = 185$, TSH $0,35-2,50$ $\mu\text{UI/ml}$) e hipotiroidismo subclínico (grupo HS, $n = 68$, TSH $2,50-10,00$ $\mu\text{UI/ml}$). Para a análise estatística foram efectuados o teste de Mann-Whitney e correlações de Spearman.

Resultados: Os grupos eutiroideu e HS não apresentaram diferenças significativas no género e IMC. A idade foi significativamente inferior no grupo HS ($42,77 \pm 17,10$ vs $48,61 \pm 15,94$, $p = 0,018$). No grupo HS observamos uma correlação positiva entre anti-Tg e TSH ($r = 0,383$; $p = 0,003$) e entre anti-TPO e TSH ($r = 0,368$; $p = 0,003$). Os níveis de ácido fólico correlacionaram-se com os de anti-Tg no grupo eutiroideu ($r = 0,177$; $p = 0,048$) e com os de anti-TPO ($r = 0,378$; $p = 0,028$) e de T3L ($r = 0,347$; $p = 0,038$) no grupo HS. Nos eutiroideus, a vitB12 apresentou correlação inversa com anti-TPO ($r = -0,190$; $p = 0,037$) e positiva com T4L ($r = 0,228$; $p = 0,010$). No grupo HS, a vitB12 correlacionou-se negativamente com T3L ($r = -0,360$; $p = 0,023$). No grupo total, T3L correlacionou-se negativamente com HOMA-IR ($r = -0,222$; $p = 0,003$), IGI ($r = -0,184$; $p = 0,012$) e positivamente com QUICKI ($r = 0,210$; $p = 0,004$), HISI ($r = 0,222$; $p = 0,003$), e WBISI ($r = 0,226$; $p = 0,002$). No que concerne ao perfil lipídico, no grupo total, observamos correlações entre TSH e LDL ($r = 0,189$; $p = 0,004$), e entre T3L e HDL ($r = 0,131$; $p = 0,042$).

Conclusão: Na tiroidite autoimune, a associação entre função tiroideia, anticorpos anti-tiroideus, perfil lipídico, insulino-resistência, níveis de ácido fólico e vitB12 pode contribuir para um aumento do risco cardiovascular, não só em doentes com hipotiroidismo subclínico, mas também em doentes classificados como eutiroideus.

P096. AGRANULOCITOSE ASSOCIADA AO TIAMAZOL – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Capitão, F. Santos, C. Saraiva, M. Oliveira, C. Vasconcelos

C.H.L.O.

Introdução: A agranulocitose é uma complicação rara e potencialmente fatal do tratamento com antitiroideus de síntese, que ocorre em cerca de 0,1-0,5% dos doentes tratados, sendo a sua incidência inferior nos doentes tratados com tiamazol.

Caso clínico: Apresentamos uma mulher de 54 anos, com antecedentes de leucemia mieloblástica aguda aos 23 anos, submetida a quimioterapia (em remissão desde então) e infecção HIV (post-transfusão), controlada actualmente (carga viral suprimida, sem leucopénia e com $\text{CD4} = 364/\mu\text{L}$) sob emtricitabina, tenofovir, ritonavir e darunavir. Foi referenciada à consulta de Endocrinologia por hipertiroidismo clínico e laboratorial, referindo queixas com 1 mês de evolução de perda ponderal de 3 Kg, polifagia, tremores, ansiedade, insónias, palpitações e intolerância ao calor. Encontrava-se hipertensa $146/95$ mmHg, com glândula tiroideia globalmente aumentada, móvel, indolor e sem nódulos à palpação cervical. Analiticamente TSH $< 0,01$ mcU/L, T4L = $2,24$ pmol/L ($0,82-1,70$), T3L = $7,63$ pmol/L ($2,00-2,40$), TRAbs e Anticorpos antitiroideus negativos. Iniciou tiamazol 30 mg/dia. Após 1 mês de tratamento iniciou queixas de odontalgia e febre de $39-40$ °C e nas análises foram detectadas leucopénia de 1.000 u/L com 0% de neutrófilos e PCR = $20,9$ mg/dL. Foi internada no Serviço de Infecçiology para isolamento e fez TC dos seios perinasais e maxilo-facial que mostrou abscesso gengival. Iniciou antibioterapia com piperacilina/tazobactam, gentamicina e filgastim e suspendeu tiamazol. Verificou-se subida dos

leucócitos ao 7º dia de tratamento, com recuperação ao 12º. Actualmente a doente apresenta valores de leucócitos normais e encontra-se em eutiroidismo.

Discussão: Este caso relata uma complicação do tratamento com tiamazol para a qual o médico assistente deve estar atento. Apesar de não existirem recomendações específicas, a quimioterapia realizada no passado e a infecção/tratamento do HIV podem representar um risco acrescido de agranulocitose nestes doentes pelo que deverá ser levado em consideração no futuro.

P097. TIROIDITE AGUDA POR ESCHERICHIA COLI – RELATO DE CASO

D. Oliveira, S. Paiva, D. Martins, M. Balsa, A. Pinho, R. Pina, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, A. Lages, M. Ventura, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Hospitalar de Coimbra.

Introdução: A glândula tiroide é particularmente resistente à infecção. A tiroidite aguda é uma entidade rara, que em casos exuberantes se pode associar a tirotóxicose sintomática.

Caso clínico: Descreve-se o caso de um homem de 56 anos com quadro com 1 semana de evolução caracterizado por febre, astenia e sudorese associado a tumefação cervical direita com aumento progressivo, sinais inflamatórios locais e sintomatologia compressiva. Recorreu ao serviço de urgência do hospital da área residência e realizou ecografia cervical que revelou um nódulo dominante heterogéneo no lobo direito da tiroide, de aspeto mergulhante, com $49,6 \times 40,5 \times 43,7$ mm; do estudo analítico destaca-se elevação dos parâmetros inflamatórios e hipertiroidismo franco. Teve alta medicado com ceftriaxone + azitromicina, prednisolona e tiamazol. Por agravamento clínico, recorreu a hospital central e realizou TC cervical sem contraste iodado, que revelou “massa cervical com $5,7 \times 6,7 \times 10$ cm, na dependência do lobo direito da tiroide, a causar desvio contralateral acentuado da traqueia”. Foi realizada citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), com saída de material purulento, que foi enviado para estudo anatomopatológico e microbiológico. A descrição citológica é de esfregaço com necrose de fundo e população abundante de polimorfonucleares neutrófilos; a cultura identificou Escherichia coli multissensível. O doente foi internado sob antibioterapia endovenosa, tendo sido submetido a drenagem cirúrgica, que decorreu sem intercorrências. Evolução clínica e analítica positiva. A hipótese de tiroidite aguda deve ser imediatamente colocada em quadros de dor cervical anterior, sinais inflamatórios locais marcados, aumento do volume tiroideu com sintomatologia compressiva, febre, leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação. A presença de tirotóxicose, apesar de pouco frequente, não exclui o diagnóstico. A CAAF é fundamental no diagnóstico definitivo e implementação atempada do tratamento apropriado, que na maioria das vezes requer drenagem cirúrgica.

P098. RASTREIO DO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO NO PRÉ-OPERATÓRIO DE TIROIDECTOMIA

J. Capela Costa, T. Bouça Machado, P.A. Ferreira, L. Matos Lima, J. Costa Maia

Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical, Serviço de Cirurgia Geral, Hospital São João, Porto.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário (HPTP) tem uma prevalência de 0,2%, com uma incidência de $\pm 21:100.000$ habitantes. O número de doentes assintomáticos à apresentação pode atingir os 80%. Se não for identificado precocemente, pode originar morbidade acentuada. Dada a relativa frequência, a facilidade e o

baixo custo do diagnóstico e a eficácia do tratamento, parece justificar-se o rastreio bioquímico.

Objectivo: Rastrear HPTP em todos os doentes com indicação cirúrgica por patologia tiroideia e avaliar a eficácia da paratiroidectomia.

Métodos: Foi doseada a hormona paratiroidea (PTHi) e o cálcio no pré-operatório de tiroidectomia entre novembro de 2008 e novembro de 2010. Quando os doentes apresentaram valores elevados de PTHi ou de cálcio, foram estudados no sentido de despistar um HPTP desconhecido.

Resultados: Diagnosticamos “de novo” 28 HPTP, entre 1.006 doentes operados por patologia tiroideia (2,78%). A mediana do cálcio pré-operatório foi 10,2 mg/dl (mínimo: 9,3; máximo: 13) e pós-operatório de 8,2 mg/dl (mínimo: 7,0; máximo: 10,8). A mediana de PTHi pré-operatória foi de 108,55 pg/dl (mínimo: 72,2; máximo: 220,7) e pós-operatória de 18,7 pg/dl (mínimo: 4,4; máximo: 66,3). As paratiróides removidas mediam 13,86 mm e pesavam 0,55 g em média. Registaram-se as seguintes complicações: choque séptico secundário a abscesso da loca tiroideia, hematoma cervical com necessidade de drenagem cirúrgica, hemiparésia da corda vocal esquerda. Registaram-se 5 hipocalcemias sintomáticas transitórias.

Conclusão: Os doentes submetidos a cirurgia tiroideia são um grupo de excelência para o rastreio do HPTP, porque permite a sua detecção e tratamento no mesmo tempo cirúrgico, além de evitar a morbilidade e os custos associados a uma eventual reintervenção cirúrgica.

P099. HORMONAS A MAIS, CÉLULAS A MENOS: UM CASO DE NEUTROPENIA

C. Faria, T. Marques, E. Nobre, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; Serviço de Doenças Infecciosas, CHLN-Hospital de Santa Maria.

Introdução: O hipertiroidismo, em particular a doença de Graves, associam-se a várias manifestações hematológicas. A presença de neutropenia secundária à doença de Graves é rara e grave, por aumentar, nomeadamente, o risco de infecções. Apresentamos um caso de neutropenia associada à Doença de Graves, pela particularidade do diagnóstico só ter sido efectuado depois de uma extensa investigação e vários anos de seguimento em diversas consultas.

Caso clínico: Mulher, actualmente com 53 anos, com leucopenia, em particular neutropenia, desde os 40 anos de idade. Foi seguida na Consulta de Hematologia de outro Hospital, com realização de vários mielogramas e biópsias ósseas, sempre normais. Por autoiniciativa, abandonou esta Consulta. Durante estes anos, referência a quadros infecciosos múltiplos, por vezes com necessidade de internamento. Em 2012, por queixas de febre e exantema petequial, recorreu ao SU do nosso Hospital, tendo-lhe sido diagnosticada uma infecção aguda a Coxsackie vírus. Laboratorialmente, além da neutropenia (900 neutrófilos), destacava-se uma trombocitopenia ligeira (110.000 plaquetas) e um aumento das transaminases (AST 380 U/L, ALT 240 U/L), sem hepato ou esplenomegalia. Referia ainda, e desde há vários anos, episódios de palpitações, maior ansiedade, diarreia, insónias. Pediu-se a função tiroideia, que mostrou TSH suprimida e aumento de FT4 e FT3, com TRAb positivos. Foi medicada com metibazol e propranolol, com posterior normalização da função tiroideia, tendo-se verificado, em avaliações laboratoriais seriadas, normalização dos leucócitos, neutrófilos e plaquetas, bem como das transaminases. A doente está neste momento sem qualquer terapêutica, mantendo função tiroideia e hemograma normais.

Discussão: O hipertiroidismo e a doença de Graves devem fazer parte do diagnóstico diferencial das citopenias, sobretudo na presença de sinais e sintomas sugestivos da doença, de forma a evitar

exames complementares de diagnóstico desnecessários e o atraso no diagnóstico e tratamento do hipertiroidismo.

P100. AVALIAÇÃO INICIAL DE UM MÉTODO AUTOMÁTICO PARA DETERMINAÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS ESTIMULANTES DA TIROIDE

R. Espírito Santo¹, I. Rodrigues², C. Godinho², R. Barros²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral. ²Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: A doença de Graves (DG) caracteriza-se pela produção de auto-anticorpos contra antígenos tiroideus, como o recetor de TSH (TSHR). O TSHR apresenta epítomos para vários autoanticorpos, incluindo imunoglobulinas estimulantes da tiróide (TSI) e bloqueantes (TBI). Os imunoenaios de TRAb/TBII (TSH receptor antibody/TSH binding inhibition immunoglobulins) detetam e quantificam as imunoglobulinas séricas que interagem com TSHR, sem as discriminarem funcionalmente. Foi recentemente libertado um imunoenensaio automatizado para deteção e quantificação de TSI.

Objectivo: Avaliação inicial de um ensaio automatizado de TSI, por comparação com o ensaio de radio-recetor utilizado em rotina no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC), para deteção e quantificação de TRAb. Análise da concordância das determinações efetuadas em amostras clínicas.

Métodos: Avaliadas 61 amostras aleatórias de doentes seguidos no CHLC a quem foram solicitadas determinações de TRAb. Ensaio: 1. IMMULITE® 2000 TSI (Siemens): imunoenensaio automatizado quimioluminescente, que utiliza um par de hTSHR quiméricos, num formato “em ponte”. Rastreável ao “WHO 2nd International Standard” TSI, NIBSC 08/204. 2. RiaRSR TRAb: Ensaio de rádio-recetor (TBII) cuja deteção é baseada na capacidade do autoanticorpo impedir a ligação de TSH marcado ao recetor de TSH na fase sólida. Calibrado face ao WHO standard 90/672.

Resultados: Das amostras testadas, 36 (59,0%) foram negativas e 20 (32,8%) positivas em ambos os ensaios. Os restantes cinco casos apresentaram resultados discordantes: quatro correspondem a doentes em seguimento por DG/hipertiroidismo (TSI positivos/TRAb negativos ou cinzento). Verificou-se concordância positiva: 95,2% (20/21); concordância negativa: 92,3% (36/39); concordância global: 93,3% (20+36/60).

Conclusão: O ensaio em avaliação poderá revelar-se um método útil na prática clínica, pela automatização e discriminação da atividade funcional dos TRAb, predizendo a possível evolução da doença auto-imune da tiroideia. Deverá contudo ser avaliado em estudo posterior com maior número de amostras clínicas selecionadas.

P101. SÍNDROME DE HOFFMAN – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Capitão, R. Fonseca, M. Oliveira, C. Saraiva, C. Vasconcelos

C.H.L.O.

Introdução: Os doentes com hipotiroidismo apresentam frequentemente alterações musculares. A síndrome de Hoffman constitui uma forma rara de miopatia provocada pelo hipotiroidismo composta por fadiga e pseudohipertrofia musculares.

Caso clínico: Apresentamos um homem de 47 anos, com antecedentes de flutter auricular medicado com amiodarona. Após um mês de tratamento, verificou-se hipotiroidismo primário (TSH = 37,7 µU/mL e T4L = 9,61 pmol/L) tendo suspenso o fármaco e iniciado levotiroxina 0,025 mg/dia. Após 3 meses, por persistência de

hipotireoidismo e queixas de astenia, deformidade das pernas e coxas, câimbras, disfonía, lentificação psicomotora e aumento ponderal de 21 Kg aumentou dose de levotiroxina para 0,05 mg/dia e foi referenciado à Consulta de Endocrinologia. Ao exame objectivo apresentava obesidade generalizada (IMC = 36,4 Kg/m²), hipertensão arterial diastólica (139/101 mmHg), bradicardia 56 bpm e edema dos membros inferiores com aparente turgescência das massas musculares mais evidentes à esquerda. Dos exames realizados destacava-se TSH > 100 µU/mL, T4L < 0,88 pmol/L, T3L = 1,78 pmol/L, CK = 9925 U/L, mioglobina = 621 mg/L, LDH = 1196 U/L, AST = 194 U/L, ALT = 93 U/L, creatinina = 1,60 mg/dL (basal de 0,90), colesterol total = 307 mg/dL, LDL = 220 mg/dL, HDL = 56 mg/dL, ATG > 3.000 UI/mL, Ac TPO < 10 UI/L. O ECG não apresentava alterações. O Ecocardiograma mostrava pericárdio espesso com ecogenicidade aumentada. O doente foi internado para hidratação intensiva e reposição de levotiroxina. Após 4 meses apresentava melhoria clínica e laboratorial (TSH = 9,57 mU/L, T4L = 15,0 pmol/L [7,6-16,19], T3L = 5,2 pmol/L [3,5-5,4], CK = 89 U/L, mioglobina = 27 ng/mL, LDH = 155 U/L).

Discussão: Este caso ilustra uma forma rara de apresentação do hipotireoidismo grave, cuja manifestação inicial foi uma miopatia caracterizada por pseudohipertrofia dos músculos dos membros inferiores e rhabdomiólise severa. Salienta-se, assim, a importância de avaliar a função tiroideia perante um caso de miopatia de etiologia desconhecida.

P102. SÍNDROMA DE OGILVIE E CRISE MIXEDEMATOSA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

D. Barbosa, E. Velhinho, E. Nobre, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, CHLN-Hospital de Santa Maria.

Introdução: A síndrome de Ogilvie (pseudo-obstrução cólica aguda) é uma síndrome na qual a apresentação clínica assemelha-se à de uma obstrução mecânica do cólon com dilatação massiva, sem no entanto haver uma causa mecânica para tal obstrução. A terapêutica inicial é conservadora (Nil Per Os, descompressão nasogástrica, correção dos desequilíbrios hidro-electrolíticos e metabólicos, redução ou descontinuação de fármacos que inibem a motilidade gastrointestinal e tratamento de infeções), seguida de neostigmina, colonoscopia descompressiva e finalmente cirurgia se estiverem presentes sinais de isquémia, sépsis abdominal ou perfuração.

Caso clínico: Uma mulher de 51 anos, leucodérmica, com antecedentes pessoais de hipotireoidismo com má adesão à terapêutica, recorre ao Serviço de Urgência com sintomas de dor abdominal tipo cólica, distensão e obstipação, associada a náuseas, edema palpebral bilateral e adinamia. À observação a doente estava letárgica, bradicárdica, o abdómen apresentava-se distendido, com ruídos hidroaéreos diminuídos, difusamente doloroso à palpação mas sem sinais de envolvimento peritoneal. A avaliação analítica demonstrou um aumento da creatinina e da creatinina cinase, anemia normocítica normocrômica e hipocaliémia ligeira. O perfil tiroideu era compatível com hipotireoidismo primário (TSH 80,8 µg/dL; FT4 indetectável). Pela presença de níveis hidroaéreos na radiografia abdominal, foi pedida uma tomografia computadorizada abdominal que revelou distensão do cólon proximal até segmento do cólon sigmóide com redução abrupta do seu calibre, “comprimido” entre os vasos mesentéricos e a bifurcação aorto-iliaca, sem lesões estruturais associadas. A colonoscopia não mostrou alterações. A doente iniciou terapêutica de reposição hormonal, tais como outras medidas de suporte, com melhoria clínica e radiológica dramáticas alguns dias depois, com resolução completa da pseudo-obstrução.

Discussão: Este caso clínico relata uma rara associação entre crise mixeдемatosa e síndrome de Ogilvie e a importância do reconhe-

cimento e tratamento céleres das causas médicas reversíveis, após exclusão de uma causa mecânica de obstrução cólica.

P103. CARACTERIZAÇÃO DE UMA AMOSTRA DE DOENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DO EPITÉLIO FOLICULAR DA TIRÓIDE E ANÁLISE DE FACTORES DE PROGNÓSTICO HISTOLÓGICO

I. Sapinho, H. Simões, N. Pinheiro, C. Coelho, A.C. Matos, A. Afonso, J. Alpendre

Hospital CUF Descobertas.

Introdução: A incidência de carcinoma diferenciado do epitélio folicular da tiróide (CDEFT) tem aumentado. A maioria associa-se a excelente prognóstico. Está por clarificar melhor o valor prognóstico de alguns achados histológicos.

Métodos: Estudar os casos de CDEFT do Hospital CUF-Descobertas quanto a características anátomo-patológicas e situação clínica no seguimento. Estudar a associação entre algumas variáveis demográficas (sexo e faixa etária) e critérios histológicos de pior prognóstico (dimensão, multifocalidade, áreas pouco diferenciadas, invasão capsular, vascular, peritiroideia ou ganglionar). Estudar a associação entre alguns achados histológicos (presença de tiroidite e variantes de carcinomas papilares) e critérios histológicos de pior prognóstico. Análise retrospectiva.

Resultados: Os CPC associaram-se a maior probabilidade de invasão vascular e peritiroideia comparativamente aos CPVF (p = 0,027). A ausência de tiroidite, o sexo masculino e a idade ≥ 45 anos não se associaram a maior prevalência de critérios histológicos de pior prognóstico.

N = 66. Mulheres: 78,8%. Idade de diagnóstico: 46,7 ± 12,5 anos. Tempo de seguimento: 12,8 ± 13,6 meses.

Dados citológicos:

LFSI: 4,5% (3)

Citologia maligna: 24,2% (16)

Suspeita de malignidade: 9,1% (6)

Tumor folicular: 13,6% (9)

Falsos negativos na citologia: 9,1% (6)

Incidentais (microcarcinomas): 34,8% (23)

Tiroidectomia total: 63 doentes. Linfadenectomias: 24,2% (16).

Iodo-131: 45% (30)

Multifocais: 25,8% (17); Dimensão (T): 13,6 ± 10,8 mm.

Carcinomas foliculares: 4,5% (3)

Carcinomas papilares (CP): 95,5% (63).

Papilares clássicos (CPC): 25,8% (17)

CP variante folicular (CPVF): 56,1% (37)

Invasão capsular: 39,1% (9)

Invasão vascular: 6,1% (4)

Áreas pouco diferenciadas: 1,5% (1)

Extensão peritiroideia: 6% (4)

Metástases ganglionares (N1a): 12,1% (8)

Metástases distantes: 0

Tiroidite: 21,2% (14)

Situação na última visita de seguimento:

Livres de doença: 65,2% (43)

Persistência: 4,5% (3)

Indeterminada: 21,2% (14).

Hipoparatiroidismo (definitivo) 4,5% (3).

Conclusão: Estes resultados ilustram o bom prognóstico da generalidade dos CDEFT. As complicações cirúrgicas e a necessidade de completar tiroidectomia foram baixas. A ausência de tiroidite, o sexo masculino e a idade ≥ 45 anos não se associaram a critérios histológicos de pior prognóstico, o que parece estar em desacordo com a maioria da literatura. Os CPC associaram-se a maior probabilidade de invasão vascular e peritiroideia, comparativamente aos CPVF.

P104. FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA TIROIDITE AUTOIMUNE E HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

S.C. Oliveira, C. Neves, J.S. Neves, C. Esteves, M. Pereira, C. Dias, J.L. Medina, L. Delgado, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João; Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública; Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: O hipotireoidismo subclínico (Hsc) parece estar relacionado com um aumento do risco de doença cardiovascular. Vários estudos sugerem uma associação entre o Hsc, insulinoresistência e inflamação subclínica.

Objectivo: Avaliar a relação entre a tiroidite autoimune, função tiroideia e factores de risco cardiovascular.

Métodos: Analisámos a função tiroideia, autoimunidade, perfil lipídico, homocisteína, PCR, ácido fólico, vitB12, HOMA-IR, HOMA β , QUICKI, HISI (Hepatic Insulin Sensitivity Index), WBISI (Whole-Body Insulin Sensitivity Index) e IGI (Insulinogenic Index) em 186 doentes com tiroidite autoimune e função tiroideia normal (grupo eutiroideu) e em 69 doentes com tiroidite autoimune e Hsc. A análise estatística foi efectuada com recurso ao teste Mann-Whitney, regressão logística e correlações de Spearman. Os dados foram ajustados para a idade e IMC. Os resultados são expressos em medianas e percentis (25-75). Um valor bilateral de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A idade mediana foi superior no grupo eutiroideu (49 vs 42 anos; $p = 0,03$); 94% eram mulheres. Os doentes com níveis mais elevados de colesterol total (OR = 1,008; $p = 0,03$), PCR (OR = 1,684; $p = 0,04$) ou anticorpos anti-tiroglobulina (OR = 1,002; $p = 0,02$) apresentaram uma propensão aumentada para Hsc. No grupo total, foram observadas correlações positivas entre TSH e PCR ($r = 0,132$; $p = 0,043$), entre TSH e HOMA-IR ($r = 0,158$; $p = 0,029$), entre T3L e colesterol-HDL ($r = 0,16$; $p < 0,01$) e entre T4L e IGI ($r = 0,22$; $p < 0,01$). Os níveis de TSH correlacionaram-se negativamente com QUICKI ($r = -0,16$; $p = 0,02$), HISI ($r = -0,16$; $p = 0,03$) e WBISI ($r = -0,16$; $p = 0,02$) e os níveis de T4L com WBISI ($r = -0,18$; $p = 0,01$). No grupo de doentes com Hsc, encontramos correlações negativas entre T3L e homocisteína ($r = -0,36$; $p = 0,01$) e entre T4L e anticorpos anti-TPO ($r = -0,28$; $p = 0,02$).

Conclusão: As interrelações entre a função tiroideia, perfil lipídico, PCR, e resistência à insulina demonstram um aumento do risco cardiovascular no hipotireoidismo subclínico em contexto de tiroidite autoimune.

P105. CORIOCARCINOMA E HIPERTIROIDISMO

D. Macedo¹, P. Marques¹, J. Gago², A. Opinião², S. Prazeres³, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Oncologia; ³Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: A gonadotrofina coriónica humana (β -HCG) e a tiro-trofina (TSH) têm homologia estrutural e nos seus receptores. A acção "TSH-like" da β -HCG contribui para o aumento da produção de hormonas tiroideias nas grávidas, condicionando valores de TSH inferiores aos considerados fisiológicos nas mulheres não grávidas. Este mecanismo é amplificado em situação de doença do trofoblasto (DT).

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 49 anos, natural de Cabo Verde, com antecedentes de aborto espontâneo incompleto em contexto de mola hidatiforme. Dezoito meses após este evento, iniciou quadro de dor torácica e abdominal associada a dispneia e astenia. Os

exames de imagem revelaram lesão volumosa no fundo uterino e metástases pulmonares. O diagnóstico de coriocarcinoma foi estabelecido com base na marcada elevação de β -HCG sérica - 3.723.800 mUI/mL (< 5) - e na biópsia de lesão pulmonar, compatível com metástase de coriocarcinoma. Foi avaliada pela Endocrinologia por alterações da função tiroideia - TSH $< 0,02$ uUI/mL (0,3-4,2); T4L 2,35 ng/dL (0,9-1,7) e T3L 8,0 pg/mL (2,0-4,4) - solicitada no contexto de taquicardia, palpitações e perda ponderal. Iniciou terapêutica com tiamazol e propranolol. Após 4 ciclos de quimioterapia com etoposido, metotrexato, dactinomicina, vincristina e ciclofosfamida, verificou-se excelente resposta clínica, bioquímica e tumoral, com normalização da função tiroideia - interrupção dos anti-tiroideus de síntese (ATS) - e redução marcada da β -HCG - 75,4 mUI/mL. Curiosamente, o teste imunológico de gravidez (TIG) foi negativo à data do diagnóstico. Após diluições seriadas da urina o teste apresentou-se positivo, atribuindo-se esta alteração ao efeito de Hook.

Discussão: Perante a suspeita de hipertireoidismo associado a DT, o TIG pode ser enganador. Como este caso ilustra bem, níveis muito elevados de β -HCG na urina podem condicionar falsos negativos em relação com efeito de Hook. O diagnóstico depende dos níveis séricos de β -HCG. A estratégia terapêutica visa a resolução do problema de base. Quando a clínica o justifica, a utilização simultânea de ATS pode estar indicada.

P106. INSULINORRESISTÊNCIA E NÍVEIS BAIXOS DE FOLATO ESTÃO ASSOCIADOS AO HIPERTIROIDISMO NA DOENÇA DE GRAVES

S.C. Oliveira, C. Neves, J.S. Neves, C. Esteves, M. Pereira, C. Dias, J.L. Medina, L. Delgado, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João EPE; Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública; Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Faculdade de Medicina; Instituto de Investigação e Inovação da Saúde, Universidade do Porto.

Introdução: Várias evidências sugerem que o aumento do risco cardiovascular na doença de Graves (DG) seja devido não apenas a alterações hemodinâmicas induzidas pelo hipertireoidismo, mas também a alterações no perfil de factores de risco cardiovascular.

Objectivo: Avaliar a associação entre a função tiroideia, insulinoresistência, perfil lipídico, homocisteína, PCR, folato e vitB12.

Métodos: Avaliamos a função tiroideia, IMC, índices de insulinoresistência, perfil lipídico, homocisteína, PCR, níveis de folato e de vitB12 em 104 doentes com DG, 94% dos quais eram mulheres. Os doentes foram classificados em 2 grupos: 49 foram incluídos no grupo hipertiroideu (T3L $> 3,71$ pg/ml e/ou T4L $> 1,48$ ng/dl, e TSH $< 0,35$ UI/ml) e 55 no grupo eutiroideu. A análise estatística foi efectuada com recurso ao teste Mann-Whitney, regressão logística e correlações de Pearson. Os resultados são expressos em medianas e percentis (25-75). Um valor bilateral de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Foram encontrados níveis significativamente superiores de TRAb nos doentes com hipertireoidismo [3,2 (1,5-12,1) vs 1,1 (0,5-2,0); $p < 0,001$]. Os níveis de folato e WBISI foram significativamente inferiores neste grupo [5,1 (3,6-6,5) vs 6,9 (5,1-9,4); $p = 0,001$ e 4,39 (2,49-6,15) vs 5,50 (4,08-7,79); $p = 0,015$, respectivamente]. No grupo total de doentes, os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com o folato ($r = 0,240$; $p = 0,021$), HISI ($r = 0,217$; $p = 0,046$) e WBISI ($r = 0,356$; $p = 0,001$), e negativamente com TRAb ($r = -0,461$; $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = -0,218$; $p = 0,045$) e IGI ($r = -0,313$; $p = 0,004$). Os níveis de T3L e T4L apresentaram correlação positiva com HOMA-IR ($r = 0,284$; $p = 0,008$ e $r = 0,261$; $p = 0,016$) e negativa com HISI ($r = -0,283$; $p = 0,009$ e $r = -0,261$; $p = 0,016$) e WBISI ($r = -0,233$; $p = 0,032$

e $r = -0,260$; $p = 0,016$), respectivamente. Foram também observadas correlações negativas entre os níveis de T3L e QUICKI ($r = -0,281$; $p = 0,009$) e entre os níveis de T4L e HDL-C ($r = -0,198$; $p = 0,046$). No grupo de doentes com hipertireoidismo, encontramos correlações significativas entre T3L e Lp(a) ($r = 0,367$; $p < 0,05$). No grupo eutiroides verificaram-se correlações negativas entre T3L e VitB12 ($r = -0,358$; $p < 0,01$).

Conclusão: O hipertireoidismo na DG está associado à insulinoresistência, níveis elevados de TRAB e níveis reduzidos de folato.

P107. A TIRÓIDE, O CORAÇÃO E A AMIODARONA...

C. Ivo, H. Simões, J. Monge, C. Lopes, J. Silva, M. Marcelino, J. de Castro

Hospital das Forças Armadas.

Introdução: O hipertireoidismo constitui um factor de risco para taquidissrítias e miocardiopatia dilatada. A amiodarona é um antiarrítmico eficaz, contudo, se patologia tiroideia coexistente, dificulta o tratamento da disfunção tiroideia. Apresenta-se um caso de doença de Graves (DG) de longa evolução, que ilustra a complexidade destas associações.

Caso clínico: Homem, 44 anos, fumador, com história de enfarte agudo do miocárdio e DG diagnosticados aos 28 anos. Fez tratamento com propiltiouracilo durante 3 anos, tendo abandonado o seguimento médico. Recorreu ao serviço de urgência por sintomas e sinais de hipertireoidismo e insuficiência cardíaca classe IV NYHA, com 1 mês de evolução. Objectivou-se: taquidissrítia, tremor, bócio difuso visível e palpável, oftalmopatia de Graves ligeira activa. Exames complementares: ECG: taquicardia ventricular alternando com RS. Hemibloqueio anterior esquerdo. Alterações da repolarização sugerindo isquemia. Ecocardiograma: cardiopatia isquémica dilatada, FEVE-32%. Suspeita de trombo intracavitário no VE. Analiticamente: TSH $< 0,003 \mu\text{U/mL}$; fT4 2,18 ng/dL (0,7-1,48); fT3 6,06 pg/mL (1,71-3,71); Anti-TPO 514 UI/mL; Anti-Tg 18,9 UI/mL; TRAB 12,4 UI/mL; pro-BNP 2.146 pg/mL; Troponina 33,8 ng/L. Ecografia cervical: Bócio difuso, sugerindo DG. Terapêutica instituída em internamento: amiodarona, rivaroxabano, atorvastatina, furosemida, ramipril, espirolactona, bisoprolol, timazol e prednisolona. Verificou-se melhoria clínica e normalização da função tiroideia. Decidiu-se tireoidectomia total cerca de 2 semanas após o episódio. Passados 6 meses: ecocardiograma: FEVE-55%, hipocinesia segmentar; coronariografia: FEVE-60%, coronária descendente anterior proximal ocluída, com preenchimento por colaterais da coronária direita. (candidato a cirurgia de revascularização coronária).

Discussão: O efeito do hipertireoidismo no miocárdio começa a ser melhor compreendido. O estado eutiroides permite a melhoria/reversão das alterações cardíacas. A amiodarona é eficaz, mesmo em contexto de tireotoxicose, podendo contribuir para normalização das hormonas tiroideias no imediato (efeito Wolff-Chaikoff). Porém, a longo prazo, pode agravar o hipertireoidismo por escape deste mecanismo. Assim, a tireoidectomia num curto prazo é o melhor tratamento definitivo da DG, sendo efectuada sem grande risco cirúrgico, quando normalizadas as hormonas tiroideias.

P108. DESCOMPENSAÇÃO METABÓLICA DA DIABETES E TEMPESTADE TIROIDEIA – CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?

A.M. Monteiro, C. Coelho, O. Marques

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga.

Introdução: A tempestade tiroideia é uma complicação da tireotoxicose cujo diagnóstico e abordagem são dificultados pela raridade e sintomatologia inespecífica. Caracteriza-se pela disfunção multior-

gânica e pelas manifestações exacerbadas do excesso de hormonas tiroideias em circulação. A morbidade e a mortalidade associadas alertam para a necessidade de um reconhecimento e tratamento imediatos.

Caso clínico: Homem de 70 anos, com antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, trombose central da retina e hiperplasia benigna da próstata. Recorreu ao serviço de urgência várias vezes no intervalo de um mês por deterioração do estado geral, agravada na última semana por hiperglicemia sustentada, náuseas, vômitos, astenia e anorexia. Ao exame físico, apresentava sinais de desidratação, desorientação temporal, discurso lentificado e tremor postural. Apresentava cetonemia. Foi internado para compensação metabólica e estudo das alterações neurológicas. Foi diagnosticada tireotoxicose com critérios de tempestade tiroideia (pontuava 50 no score de Burch and Wartofsky). Realizou o tratamento adequado com melhoria clínica e analítica. O estudo tiroideu efectuado revelou positividade dos anticorpos anti-receptor de TSH e anti-TPO, tiróide de dimensões normais, estrutura heterogénea e multinodular na ecografia e a cintigrafia tiroideia mostrou um índice de captação normal com imagens nodulares “frias”. Atualmente encontra-se recuperado das alterações neurológicas e descompensação glicémica, mantendo medicação com tiamazol.

Discussão: O caso clínico apresentado constituiu um desafio diagnóstico pela clínica inespecífica mas grave, compatível com múltiplos diagnósticos diferenciais. Os autores discutem a etiologia da tireotoxicose e os possíveis factores desencadeadores de tempestade tiroideia.

P109. ANTICORPOS ANTI-PEROXIDASE E ANTI-TIREOGLOBULINA NA DOENÇA DE GRAVES – VALOR PROGNÓSTICO?

A. Amado, M.T. Pereira, S. Garrido, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A doença de Graves caracteriza-se por um processo auto-imune desencadeado por anticorpos anti-receptor da TSH. Em muitos doentes associam-se anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TGB), cujo valor prognóstico não está totalmente definido, havendo dados contraditórios quanto à sua relevância. O objetivo dos autores foi comparar o curso da doença em função da presença ou não dos anticorpos anti-tiroideus.

Métodos: Foram seleccionados 153 adultos seguidos na Consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto. O diagnóstico de doença de Graves foi definido a partir da presença de hipertireoidismo e anticorpos anti-receptor TSH ou cintigrafia compatível com o diagnóstico. Foram analisados dados demográficos, tempo de seguimento, estado actual da doença e história de recidiva.

Resultados: Todos os doentes incluídos apresentavam pesquisa de anticorpos anti-peroxidase, sendo estes positivos em 73,9% dos doentes. Comparando as populações com anti-TPO positivos e negativos, com tempo de seguimento semelhantes (5,15 vs 4,33 anos; $p = 0,21$), constatou-se não haver relação entre a presença de anticorpos anti-TPO e o estado actual do doente (curado após iodo radioactivo, curado após tireoidectomia total, remissão após suspensão de anti-tiroideus de síntese ou em tratamento). O risco de recidiva também não apresentou relação com a presença destes anticorpos. Relativamente à presença de anticorpos anti-TGB, foi pesquisada em 148 doentes, sendo positivos em 49,3%. Não foi encontrada relação significativa entre estes anticorpos e o estado actual da doença. As variáveis anti-tireoglobulina e risco de recidiva apresentaram uma relação de dependência com valor estatisticamente significativo ($p = 0,036$; coef. phi = 0,188).

Conclusão: Os anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina não parecem, isoladamente, ter valor prognóstico relevante. A possibilidade de haver uma relação entre os anticorpos anti-tireoglobulina e o risco de recidiva sugere que estes poderão vir a ter importância na decisão clínica e possivelmente aumentar o valor de outros factores de risco já conhecidos.

P110. HIPERTIROIDISMO “TRATADO” COM AMIODARONA!

A. Amado, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O efeito inibidor de grandes quantidades de iodo sobre a síntese hormonal tiroideia é conhecido como o efeito de Wolff-Chaikoff. Classicamente existe um fenómeno de escape ao fim de cerca de 10 dias. Em alguns indivíduos com doenças sistémicas crónicas, tiroidites autoimunes ou doença de Graves, não é atingido o fenómeno de escape e mantem-se o efeito inibidor, desenvolvendo-se hipotiroidismo.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de um doente de 54 anos, enviado à Consulta de Endocrinologia por hipertireoidismo clínico. Tinha antecedentes de taquicardia ventricular recorrente tratada com amiodarona durante 6 anos e que já tinha sido suspensa há 2. Nesse período não houve evidência de disfunção tiroideia. Do estudo efectuado na consulta, destacam-se anticorpos anti-receptores de TSH e anti-tiroideus negativos e ecografia compatível com tiroidite. Iniciou tratamento com metibazol, mas enquanto ainda em hipertireoidismo desenvolveu fibrilhação auricular de novo sem resposta a cardioversão eléctrica e com necessidade de reiniciar amiodarona. Nessa altura realizou cintigrafia, com captação do radiofármaco globalmente diminuída. Manteve metibazol e associou-se prednisolona. Na avaliação seguinte apresentava normalização das fracções livres e quando regressou à consulta tinha T4 livre abaixo do limite da normalidade. Gradualmente, foram reduzidas as doses de corticoide e metibazol até à sua suspensão com manutenção de hipotiroidismo e necessidade de iniciar levotiroxina. Onze meses após a suspensão de amiodarona desenvolveu novamente hipertireoidismo. Foi suspensa a levotiroxina e retomou metibazol, que manteve durante 8 meses. Atualmente tem função tiroideia normal, sem qualquer tipo de tratamento.

Discussão: A amiodarona, dado o seu alto teor em iodo, pode desencadear o efeito de Wolff-Chaikoff. Este caso ilustra bem a ausência do fenómeno de escape no contexto de tiroidite, em que a introdução de amiodarona, em vez de agravar, resolveu o quadro de hipertireoidismo.

P111. SUBACUTE THYROIDITIS WITH NORMAL SERUM THYROGLOBULIN LEVELS

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Subacute Thyroiditis is a common condition that generally is assisted by the General Physician (GP). A viral etiology is postulated with a subacute inflammatory thyroid process that results first in hyperthyroidism and later in hypothyroidism, generally with complete resolution. Increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), a “white” thyroid scintigraphy and increased thyroglobulin levels are distinctive features and anti-thyroid drugs are not indicated.

Case report: MFF a male caucasian patient aged 62 presented to his GP with an acute upper respiratory tract infection, without fever and with mild hyperthyroid symptoms - 3 kg weight loss and tachycardia - and a painful mild goiter. TSH was suppressed and thiamazole 5 mg bid, bisoprolol 2.5 mg/day and anti-inflammatory agents were prescribed. One month later thiamazole was reduced to 5 mg/day and the patient was referred to the Endocrinologist. He was clinically well, without goiter, with painless thyroid examination, normal heart beats and had recovered the lost weight. Thyroid sonography revealed a slightly enlarged thyroid RL - 65 × 22 × 24 mm and LL - 60 × 25 × 23 mm heterogeneous. The following analytical results were available - July 2015 - FT4 - 1.2 ng/dL; TSH - 0.3 µU/mL; TPOAb - neg; TgAb > 5,000 U/mL; July 2015 - T3 - 1.41 ng/mL; FT4 - 1.3; TSH - 0.06; Tg - 5 ng/mL; September 2015 - T3 - 89; FT4 - 0.9; TSH - 5.6, TgAb - 634; October 2015 - T3 - 96; FT4 - 0.9; TSH - 5.0; TPOAb - 42; TgAb > 5000. Anti-thyroid medication was suspended.

Discussion: The clinical description fits the diagnosis of subacute thyroiditis. However a thyroid scintigraphy is not available and thyroglobulin levels are negative. This last point is particularly revealing: 1) thyroglobulin levels are negative probably because of interference by very high levels of anti-thyroglobulin antibodies; 2) the immune response seems to have been directed exclusively to this antigen since TPOAb, which are much more common, were always negative.

P112. UM CASO DE CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE

A. Faustino, A. Vieira, T. Silva, H. Vara Luiz, I. Manita, C. Matos, M.C. Cordeiro, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta.

Introdução: O carcinoma medular da tiróide consiste num tumor neuroendócrino das células parafoliculares da tiróide, que se caracteriza pela produção aumentada de calcitonina. Os tumores podem ser esporádicos, mas existem formas familiares associadas ao síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2).

Caso clínico: Apresenta-se o caso de um doente de 38 anos, raça negra, natural de Cabo Verde, com tumefacção cervical direita detectada em julho de 2015. Negava queixas locais ou queixas sistémicas. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. A ecografia da tiróide realizada em Cabo Verde revelou nódulo hipoecogénico no lobo direito com 28 mm. Função tiroideia sem alterações. Citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) suspeita de neoplasia. Veio para Portugal para avaliação adicional. Repetiu CAAF que favoreceu diagnóstico de carcinoma papilar, no entanto com presença de células neoplásicas com marcado pleomorfismo, sugerindo-se exclusão de carcinoma medular por doseamento de calcitonina sérica. Analiticamente apresentava calcitonina 7.187 pg/mL (< 3,0), tireoglobulina 64,77 ng/mL (3,5-77,00), PTH 39,5 pg/mL (15,00-65,00), cálcio 8,7 mg/dL (8,1-10,2). TC cervical com lesão de características sólidas, hipodensas, com 22 × 21 mm, com aparente plano de clivagem com a tiróide, que condicionava moldagem da traqueia e da parede lateral direita do esófago e presença de diversas formações ganglionares. Submetido a tireoidectomia total com linfadenectomia cervical do compartimento central e lateral direito em Outubro de 2015, sem intercorrências. Aguarda resultado histológico da peça operatória e resultado do estudo genético com pesquisa de mutação do gene RET. Calcitonina no pós-operatório 236 pg/mL

Discussão: O carcinoma medular da tiróide trata-se de um tipo raro de neoplasia da tiróide. Apesar da apresentação clínica aparentemente benigna e da idade relativamente jovem, devemos manter-nos alerta perante a presença de nódulos da tiróide, podendo o doseamento da calcitonina ser um apoio essencial no diagnóstico.

P113. SÍNDROME CARCINOIDE E DOENÇA CARCINOIDE CARDÍACA COMO MANIFESTAÇÕES DE TUMOR CARCINOIDE DO OVÁRIO NÃO METASTÁTICO

J. Simões-Pereira¹, L.M. Wang², A. Kardos³, A. Grossman⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Department of Pathology, John Radcliffe Hospital, Oxford. ³Department of Cardiology, Milton Keynes Hospital, Buckinghamshire. ⁴Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford.

Introdução: A síndrome carcinoide (SC) associa-se a doença carcinoide cardíaca (DCC) em > 50% dos casos. A DCC caracteriza-se tipicamente por alterações funcionais/morfológicas nas válvulas direitas. O reconhecimento precoce da DCC e a substituição valvular prévia à instalação de insuficiência cardíaca podem melhorar a evolução clínica destes doentes.

Caso clínico: Reportamos o caso de uma mulher de 54 anos, com antecedentes de cirurgia bariátrica (bypass gástrico Y-Roux), referenciada à Endocrinologia por edema bilateral dos membros inferiores (MI) resistente à furosemdia, dor abdominal, diarreia, flushing e dispneia (classe 2-3:NYHA). Estas queixas foram inicialmente associadas ao seu antecedente cirúrgico. Tinha realizado ecografia abdominal que mostrava uma volumosa massa pélvica. Objetivamente, evidenciava um sopro sistólico tricúspide, hepatomegalia pulsátil, massa suprapúbica palpável e edema exsudativo bilateral dos MI. A cromogranina A sérica era de 2.642 pmol/L e o ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) urinário de 1.700 mg/24 horas. Na RM cervico-toraco-abdomino-pélvica confirmou-se a massa pélvica, heterogênea, de 12 × 10 × 11 cm. O ecocardiograma revelou regurgitação tricúspide severa, estenose pulmonar ligeira-moderada e regurgitação. Foi iniciada terapêutica com doses crescentes de octreótido. Notou-se diminuição da diarreia e do flushing mas os sintomas de insuficiência cardíaca permaneceram. Posteriormente, foi submetida a ressecção da massa pélvica, cuja histologia evidenciou um tumor carcinoide do ovário (TCO), grau 1, em associação com teratoma. No pós-operatório, os doseamentos de cromogranina A e 5-HIAA e o octreoscan foram negativos. A resolução definitiva da DCC foi obtida após substituição das válvulas tricúspide e pulmonar. Três anos após as cirurgias, a doente tem permanecido livre de doença e sem sintomatologia cardíaca/carcinoide.

Discussão: Ao contrário dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais, os TCO podem apresentar SC e DCC na ausência de metastização hepática. Nestes casos as hormonas vasoativas drenam diretamente para a circulação sistêmica através da veia cava inferior (ovário direito) ou veia renal (ovário esquerdo), evitando assim a circulação portal, o que torna estes tumores uma entidade clínica única.

P114. PARAGANGLIOMAS MÚLTIPLOS TIPO 1

D. Macedo¹, M. Vieira¹, J. Coelho², P. Montalvão³, R. Domingues⁴, H. Duarte⁵, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Curry Cabral-Centro Hospitalar Lisboa Central. ³Serviço de Otorrinolaringologia; ⁴Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular; ⁵Serviço de Medicina Nuclear, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: Paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos raros que derivam do sistema nervoso simpático ou parassimpático. Podem ser esporádicos ou familiares. O tipo 1 é a forma familiar, de transmissão autossômica dominante, associada a mutações germinais no gene SDHD. Estão descritas mutações fundadoras na Holanda.

Caso clínico: Doente sexo masculino, 36 anos, naturalidade holandesa, residente em Portugal. Recorre ao médico por dor abdominal

(com 1 ano de duração) refractária à terapêutica analgésica, hipertensão arterial (HTA) de difícil controlo, predomínio nocturno e paroxísmos. Aos 28 anos, submetido a cirurgia em contexto de PGL do seio carotídeo direito. Dos exames complementares, destaca-se: 1) MAPA (sistólica média diurna 153 mmHg e nocturna 170 mmHg; diastólica média diurna 95 mmHg e nocturna 110 mmHg, frequência cardíaca média diurna 79 e nocturna 73); 2) Metanefrinas urinárias cerca de 9 vezes o limite superior do normal; 3) Exames de imagem, incluindo 68Ga-DOTA-NOC PET/CT, compatíveis com PGL do seio carotídeo esquerdo, PGL para-aórtico direito com maior diâmetro de 7 cm, metástases hepáticas e ósseas; 4) Mutação germinal p.Asp92Tyr (c.274G > T), no exão 3 do gene SDHD herdada por via paterna. O PGL do seio carotídeo esquerdo não foi abordado cirurgicamente pelo elevado risco operatório. Após preparação com metirosina, fenoxibenzamina, propranolol e diltiazem, exérese do PGL abdominal e ressecção de metástases hepáticas com redução franca dos valores de metanefrinas e da HTA. Proposto para terapêutica adjuvante com Lu177-DOTATATE (já realizou já 2 ciclos). Presentemente: assintomático, metanefrinas urinárias no limite superior do normal sem terapêutica anti-hipertensiva.

Discussão: 1) O conhecimento de mutações fundadoras ajuda na orientação do rastreio genético; 2) A coexistência de PGLs do simpático e parassimpático, bem como a metastização à distância, não é habitual em portadores de mutação SDHD mas pode ocorrer; 3) A realização de 68Ga-DOTA-NOC PET/CT revelou-se de grande interesse para o estadiamento e planificação de terapêutica radiometabólica com peptídeos.

P115. SÍNDROME CARCINOIDE EM DOENTE COM TUMOR CARCINOIDE BRÔNQUICO ATÍPICO

F. Cunha¹, I. Neves², J. Maciel³, J. Dias⁴, D. Carvalho^{1,5}, G. Fernandes², A. Varela^{1,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pneumologia; ³Serviço de Cirurgia Cardiorrástica; ⁴Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João. ⁵Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

Introdução: Os tumores carcinóides brônquicos (TCB) são neoplasias pulmonares incomuns. O síndrome carcinoide (SC) é raro nestes tumores e quando ocorre manifesta-se com sintomas atípicos.

Caso clínico: Mulher de 31 anos, hipertensa e fumadora. Enviada por flushing com duração de minutos a horas envolvendo face, pescoço e tronco e diarreia aquosa desde há 4 meses. Episódios de pieira, dispneia, prurido generalizado, tremor distal e edema periorbitário sem precipitante. Medicação: amlodipina e bisoprolol. Exame objetivo: IMC: 26,6 Kg/m²; TA: 160/60 mmHg; FC: 86/min. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Tireoide sem nódulos palpáveis. Abdómen sem organomegalias ou massas palpáveis. Edemas nos membros inferiores. Sem turgescência venosa jugular. Lesões cutâneas dispersas, arredondadas, descamativas, pruriginosas, sem base eritematosa. Sem estomatite ou glossite. Sem telangiectasias venosas. Sem estigmas cushingóides ou acromegálicos. Estudo analítico: cálcio 9,4 mg/dL, PTH 37,6 pg/mL, TSH 1,68 µU/mL, HIV negativo. Cortisol livre urinário normal. Catecolaminas e metanefrinas fraccionadas urinárias normais. Telerradiografia do tórax: nódulo no hemitórax direito de limites bem definidos. TC tórax: nódulo com 26 × 23 mm no lobo superior direito de contornos regulares e com feeding vessel. Ecocardiograma sem alterações valvulares. Broncofibroscopia sem lesões. Submetida a biópsia aspirativa transtorácica. Histologia: tumor carcinóide típico. Colocada hipótese de síndrome carcinóide variante brônquica. Ácido 5-hidroxiindolacético (A5HIA) negativo. Ecografia abdominal sem metástases hepáticas. Medicada com octreótido LAR 20 mg/mês com melhoria sintomática. Lobectomia superior com esvaziamento ganglionar. Histologia: tumor carcinoide atípico pT1b-N1R0. Após cirurgia, doente assintomática sem medicação. TC de seguimento sem evidência de recidiva aos 3 meses.

Discussão: Os TCB que apresentam SC, ao contrário dos tumores do midgut, podem surgir em doentes sem metastização hepática e cursar com valores de A5HIA normais. O tratamento com análogos da somatostatina é eficaz no controlo sintomático. O tratamento definitivo é a ressecção cirúrgica do tumor. O prognóstico dos TCB atípicos é bom com uma sobrevida de até 95% aos 5 anos.

P116. PARANGLIOMA SIMPÁTICO DE LOCALIZAÇÃO PÉLVICA MIMETIZANDO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST): A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M.L. Godinho Matos¹, J. Brito², R. Bettencourt³, A. Carvalho⁴, A. Crespo⁵, P. Tavares⁵, J.M. Coutinho⁵

¹Endocrinologia, Hospital Curry Cabral, CHLC EPE. ²Radiologia; ³Cirurgia, Hospital de Angra do Heroísmo. ⁴Anatomia Patológica; ⁵Cirurgia, Hospital Curry Cabral, CHLC EPE.

Introdução: Parangliomas são tumores neuro endócrinos dos paraganglia, associados ao simpático nas glândulas suprarrenais (feocromocitoma - PCCs 80%) e extra adrenais (tórax, abdômen e pélvis - sPGLs 20%) ou ao parassimpático nos paragangliomas da cabeça e pescoço. Tumores simpáticos produzem catecolaminas (até 90%). Paranglioma pélvico é raro e o seu diagnóstico difícil.

Caso clínico: Mulher 64 anos, hipertensão arterial controlada com losartan 100/hidroclorotiazida 12,5 mg e catecolaminas elevadas. Catecolaminas urinárias 24 h: total de 953 ug (14-606), noradrenalina 85 ug (12-86), adrenalina 5 ug (22/02), dopamina 863 ug (< 498). Metanefrinas fracionadas urina 24h: total de 4.815 ug (329-1.263) Metanefrina 288 ug (64-302) Normetanefrina 1562 ug (162-527), 3-metoxitiramina 2965 ug (103-434). Cromogranina A negativa. Outros estudos hormonais foram negativos, incluindo 5-HIAA. I123-MIBG e 1ª RMN abdominal sem evidência de massa suprarrenal ou extra adrenal. 111-Octreoscan revelou massa abdominal mediana baixa positiva para recetores de somatostatina. 2ª RMN Abdominal mostrou massa pélvica sólida 4 cm, sugerindo tumor do estroma gastrointestinal (GIST) com crescimento exofítico. Enterografia por TAC confirmou massa pélvica relacionada com a sigmoide e/ou intestino delgado. Colonoscopia revelou massa compressiva não invasiva fora do cólon, a 45 cm. Fez-se bloqueio pré-operatório com fenoxibenzamina. A laparotomia foi realizada com ressecção completa da massa, localizada no mesentério de sigmóide. O exame histopatológico confirmou paraganglioma encapsulado, sem necrose ou angio invasão e positivo para sinaptofisina, cromogranina A e proteína S100, Ki-67 < 1%.

Discussão: Caso clínico de tumor pélvico com catecolaminas elevadas e no diagnóstico diferencial foram considerados outros tumores abdominais, incluindo GIST. A localização pélvica do tumor e os exames de imagem não apresentavam critérios para o diagnóstico, sendo o paraganglioma confirmado somente após exame histológico. Embora a maioria dos paragangliomas sejam benignos, fatores como tamanho do tumor, localização, níveis elevados de metanefrinas e contexto genético estão associados a doença metastática. Tratou-se de paraganglioma com localização pélvica, aparentemente esporádico e realizamos o estudo genético com vista ao follow-up da doente e da família.

P117. NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 – ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

T. Rego, C. Neves, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral.

Introdução: A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) é uma doença autossômica dominante rara, caracterizada pela ocorrência

de tumores das paratiróides, adeno-hipófise e gastroenteropancreáticos.

Caso clínico: Homem, 67 anos, seguido desde os 23 na consulta de Cirurgia por perfuração de úlcera gástrica, sintomas dispépticos e “quisto pancreático”. Em 2010 observado em Endocrinologia por hipercalcémia e diagnosticado hiperparatiroidismo primário (HPTP). Submetido a paratiroidectomia superior e inferior esquerdas. Diagnóstico histológico: adenoma da paratiróide superior. Redução sem normalização dos níveis de cálcio no follow-up. Em 2012 realizou duodenopancreatectomia, de tumor neuroendócrino da cabeça do pâncreas com 18 x 15 x 15 mm, cromogranina positivo. No follow-up níveis elevados de cromogranina 2.245 ng/ml (vr < 100) sem sinais de recidiva da doença nos exames de imagem. Endoscopia digestiva alta e RM hipofisária sem alterações. O estudo genético revelou mutação germinal no exão 3 do gene MEN1: c.628_631delACAG(p.Thr210SerfsX13). Detectada a mesma mutação na filha e 2 netos e excluída no filho. A filha, de 34 anos, referia litíase renal com necessidade de intervenção cirúrgica aos 20 anos. À data do diagnóstico genético apresentava Ca²⁺ 12,1 mg/dL (v.r. 8,8-10,8) por HPTP (PTH 174 pg/ml – v.r. 5-60) e na TAC abdominal lesão hipodensa na cauda do pâncreas com 25 mm. Submetida no mesmo tempo cirúrgica a enucleação do nódulo corpo-caudal pancreático e paratiroidectomia superior e inferior direitas e inferior esquerda. Diagnóstico histológico: neoplasia endócrina do pâncreas de baixo grau e hiperplasia das paratiróides. RMN hipofisária sem alterações. Mantém níveis de Ca²⁺ e cromogranina normais.

Discussão: Nos 2 casos desta família coexiste HPTP e tumor neuroendócrino do pâncreas. No caso índice é possível a existência de tumor pancreático desde jovem não diagnosticado. Salienta-se a importância do rastreio genético dos familiares que permitiu excluir doença no filho, diagnosticar e tratar a filha e implica rastreio bioquímico e imagiológico nos netos.

P118. HIPOGLICÉMIA CRÓNICA – UM CASO DUMA DOENÇA RARA ENDOCRINOLÓGICA

J. da Silva Dinis, N. Gaibino, D. Costa Gomes, A. Oliveira

Serviço de Medicina I, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

Introdução: O insulinoma é a causa mais frequente de hipoglicémia de causa endógena, mas é raramente encontrado na prática clínica, com incidência de 3-10 casos/1.000.000 por ano. Resulta na produção de insulina que não é suprimida pela hipoglicémia, cursando com sintomas neuroglicopénicos resultantes de hipoglicémias persistentes como diplopia, visão turva, sudorese, palpitações, confusão.

Caso clínico: Doente de 59 anos, género feminino, com história de hipertensão arterial essencial. Foi evacuada de Cabo Verde para estudo por quadro com 3 anos de evolução caracterizado por sintomas neuroglicopénicos acompanhados de hipoglicémias persistentes. No internamento, fez avaliação analítica, destacando-se a presença de hiperinsulinémia (Insulina 91 um/L), hipoglicémia (glicémia 51 mg/dL) e aumento do péptido C (péptido C 4,49 ng/mL), com anti-corpos anti-insulina negativos. Realizou ainda prova de jejum prolongado que foi suspensa à 2ª hora, devido a hipoglicémia sintomática (glicémia 15 mg/dL) com hiperinsulinémia associada. A doente realizou tomografia computadorizada abdómino-pélvica destacando-se: “pâncreas com lesão sólida medindo 2 x 1,5 cm localizada na vertente antero-inferior da transição cabeça/corpo, compatível com insulinoma”. Realizou ainda estudo para neoplasia endócrina múltipla tipo 1 que foi negativo. A doente manteve-se sob terapêutica com soro dextrosados e diazido e foi submetida a enucleação tumoral. A histologia da peça cirúrgica foi compatível com tumor neuroendócrino bem diferen-

ciado do pâncreas, produtor de insulina. Após a remoção tumoral, a doente manteve-se assintomática e sem novos episódios de hipoglicemia.

Discussão: No caso apresentado, o quadro tinha três anos de evolução, com grande impacto da qualidade de vida da doente, sem ter sido possível fazer um diagnóstico ou terapêutica curativa. No internamento, após estudo analítico e imagiológico, foi feito o diagnóstico de insulinoma. Com a terapêutica cirúrgica curativa, foi possível resolver o quadro e devolver ao doente a sua qualidade de vida.

P119. INSULINOMA NA DIABETES MELLITUS – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A. Amado, S. Garrido, F. Costa, P. Soares, C. Bacelar, C. Amaral, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A maioria das causas de hipoglicemia em doentes com diabetes mellitus são o excesso de insulina e o uso de fármacos secretagogos. Ao serem excluídos estes factores, torna-se necessário procurar outras causas. A ocorrência de diabetes mellitus e insulinoma no mesmo doente é extremamente rara, estando relatados menos de 30 casos na literatura.

Caso clínico: Os autores descrevem o caso de uma doente de 66 anos, com obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 tratada com insulina bifásica. Ao longo de 6 meses apresentou hipoglicemias recorrentes, que se mantiveram mesmo após a suspensão de insulina. Durante um episódio de hipoglicemia foram constatados valores de insulina e peptídeo-C compatíveis com hiperinsulinismo endógeno. Foi realizada tomografia computadorizada do abdómen, que revelou tumor de 14 mm na cauda pancreática. A doente foi submetida a pancreatectomia corpo-caudal por laparoscopia, tendo sido confirmado histopatologicamente o diagnóstico de insulinoma. No pós-operatório houve necessidade de reiniciar insulina, estando actualmente medicada com insulina bifásica numa dose diária total de 40 U (0,6 U/Kg), sem hipoglicemias.

Discussão: Apesar dos fármacos hipoglicemiantes serem a causa mais comum de hipoglicemia em doentes com diabetes mellitus, causas mais raras podem ocorrer. Este caso clínico salienta a importância de considerar o insulinoma no diagnóstico diferencial de hipoglicemias recorrentes em doentes diabéticos, que persistem mesmo após ajuste ou suspensão da terapêutica hipoglicemiante.

P120. SÍNDROME DE KLINEFELTER: 2 CASOS DE DIAGNÓSTICO TARDIO

A. Vieira, M. Ferreira

Unidade Funcional de Endocrinologia, Serviço de Medicina 2, Centro Hospitalar de Leiria, EPE.

Introdução: A síndrome de Klinefelter é a causa mais frequente de infertilidade no homem. A expressão fenotípica é variável mas classicamente caracteriza-se por estatura elevada com biótopo eunucóide, ginecomastia e atrofia testicular. Estima-se que 0,1-0,2% dos recém-nascidos do sexo masculino sofra desta doença genética que, habitualmente, passa incógnita até à adolescência ou idade adulta, altura em que é diagnosticada em contexto de infertilidade; cerca de 25% não são diagnosticados.

Casos clínicos: Caso 1: VDG, 43 anos, enviado à consulta por nódulo da tiróide com 37 mm. Referia ginecomastia desde há 1 ano; orquidopexia à direita aos 11 anos. Medicado previamente com testosterona até há 4 anos. Filha de 6 anos resultante de do-

ção de esperma. Exame objectivo: ginecomastia bilateral; nódulo tiroideu palpável com cerca de 3 cm no lobo esquerdo. Ecografia mamária (15/05/14): ginecomastia à esquerda. Ecografia escrotal (20/05/15): “Testículos com pequenas dimensões mas simétricos... ecoestrutura do testículo direito heterogénea, com algumas calcificações...”. Analiticamente (20/05/15): função renal, hepática e tiroideia normais, testosterona total = 85,32 ng/dL (175-781), LH = 26,33 UI/L, FSH = 45,88 UI/L, estradiol = 26 pg/mL (20-75), PRL = 10,4 g/mL, beta-HCG = 2,0 mUI/mL (0,1-0,6), alfa-fetoproteína = 1,3 ng/mL (< 9). Cariótipo 47XXY. Orientou-se para consulta de Urologia e Genética. Submetido a orquidectomia radical direita e colocação de prótese testicular; histologia: “não se observa lesão tumoral...”. Medicado com 250 µg de testosterona IM/mês. Caso 2: HJR, 42 anos, enviado à consulta por hipogonadismo hipergonadotrófico. Infertilidade diagnosticada 12 anos antes. Exame objectivo: biótopo eunucóide; ginecomastia ligeira à esquerda. Densitometria óssea bifotónica (DOB) (2002): “osteoporose da coluna lombar”. Ecografia escrotal (2002): “testículos de dimensões reduzidas, de contornos regulares e ecoestrutura homogénea”. Ecografia mamária (08/09/14): “glândula mamária esquerda com algum grau de ginecomastia.” DOB (02/03/15): “...osteoporose e elevado risco de fractura na coluna...”. Analiticamente (26/01/15): função renal, hepática e tiroideia normais, testosterona total = 13,87 ng/dL (175-781), LH = 7,91UI/L, FSH = 28,85 UI/L, estradiol = 36 pg/mL(20-75), PRL = 8,8 ng/mL. Cariótipo 47XXY. Muito renitente à terapêutica substitutiva.

Discussão: O diagnóstico e tratamento precoces permitem melhorar a qualidade de vida do doente e prevenir as complicações desta síndrome.

P121. SÍNDROME DE KALLMANN E INFERTILIDADE – UM CASO DE SUCESSO

N. Vicente, L. Barros, P. Cortesão, P. Sousa, F. Carrilho, T. Almeida Santos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Medicina da Reprodução, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Introdução: A síndrome de Kallmann (SK) é uma forma rara de hipogonadismo hipogonadotrófico que se associa a infertilidade primária. A procriação medicamente assistida é uma ferramenta útil para o tratamento destes doentes.

Caso clínico: Mulher de 29 anos, com antecedentes de SK com anósmia diagnosticada aos 19 anos de idade. À data do diagnóstico, apresentava-se com amenorreia primária e impúbere. O desenvolvimento pubertário foi induzido durante o seguimento na Endocrinologia, tendo mantido acompanhamento na especialidade desde então. Foi admitida em consulta de infertilidade por esterilidade primária. O estudo hormonal inicial confirmou hipogonadismo hipogonadotrófico embora com estudo ecográfico endovaginal descrito como normal. Após segunda tentativa, foram extraídos 21 ovócitos, tendo-se procedido à técnica de fertilização in vitro. Obtiveram-se 16 embriões de boa qualidade, que foram criopreservados. Protelou-se a transferência imediata por risco de síndrome de hiperestimulação ovárica. A primeira transferência de embriões congelados (TEC) originou gravidez bioquímica e clínica, mas no entanto, verificou-se interrupção da mesma às 5 semanas por ausência de atividade cardíaca. Após segunda TEC, nova gravidez bioquímica e clínica. Actualmente, esta tem 31 semanas de gestação sem complicações e com ecografia do terceiro trimestre normal.

Discussão: Trata-se de um caso de gravidez clínica em doente com SK após técnica de procriação medicamente assistida. Reforça-se a necessidade do encaminhamento destes doentes para centros de medicina da reprodução, em caso de desejo reprodutivo.

P122. AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO TERAPÊUTICA COM DIANE 35® NUMA UNIDADE DE SAÚDE FAMILIAR

R. Sousa, C. Moreira, J. Gonçalves

USF Infante D. Henrique. USF Viseu Cidade.

Introdução: A partir de 2013, a Agência Europeia de Medicamento e o INFARMED passaram a recomendar a utilização do acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 0,035 mg apenas para tratamento da acne moderada a grave e/ou hirsutismo, em mulheres em idade fértil. Assim considerou-se pertinente avaliar a adequação com que este fármaco é prescrito numa unidade de cuidados de saúde primários.

Objectivo: 1. Determinar o nº de mulheres a usar o fármaco; 2. Determinar a percentagem com indicação e contra-indicação (CI) para o uso do fármaco; 3. Avaliar a adequação da terapêutica com o fármaco.

Métodos: Estudo: observacional, descritivo, transversal. População: mulheres da unidade de saúde em idade fértil (15-49 anos). Critérios de Inclusão: prescrição de Ciproterona 2 mg + Etinilestradiol 0,035 mg em 2014. Critérios de Exclusão: prescrição < 3 meses. Amostra: as que cumpram os critérios. Fonte de dados: Processo Clínico MedicineOne®. Análise estatística: SPSS Statistics®.

Resultados: Das 4.112 mulheres em idade fértil da Unidade, 1,3% (n = 55) tiveram prescrição do fármaco, com uma idade média de 25,93 anos. 80% (n = 44) são seguidas em Consulta de Planeamento Familiar (PF). Em 27,3% (n = 15) existia indicação (sem CI) para realizar a terapêutica (77,8% por acne e 5,6% por acne com dermatite seborreica). Em 21,8% (n = 12) a terapêutica é realizada com CI (66,7% são fumadoras; 16,7% fumadoras com enxaqueca; 8,3% enxaqueca com aura e 8,3% tem doença cardiovascular. Em 27,3% (n = 15) a prescrição do fármaco pode considerar-se adequada e em 72,7% (n = 40) considera-se desadequada (n = 12 utilização com CI e n = 28 utilização sem indicação).

Conclusão: Apesar das recomendações, verificou-se uma elevada taxa de inadequação terapêutica (72,7%). Considerou-se adequada em 27,3%, tendo em conta as situações patológicas descritas, não tendo sido verificada a tentativa prévia de resolução do acne com outros fármacos. Como 80% das mulheres são seguidas em consulta de PF, existe uma ótima oportunidade para a melhoria da adequação da terapêutica, contribuindo para a diminuição do risco de eventos tromboembólicos.

P123. SIMPLE NODULAR GOITER AND A SEXUAL DEVELOPMENT DISORDER

D. Reis, J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, A.C. Sousa

Endocrine Department, Santa Maria Hospital, Human Genetics Laboratory, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Sexual development disorders (SDD) generally present as the newborn with ambiguous genitalia. Some cases however may escape early detection and may present as an inguinal hernia, puberty delay, gynecomastia, amenorrhea or adult hypogonadism. They may even go unnoticed during the entire lifespan despite infertility.

Case report: GNT a Caucasian female patient, aged 72 was referred because of simple nodular goiter. Primary amenorrhea was found with no pregnancies. She had been a neglected and abused child. Physical examination (height 155 cm, weight 63 kg) revealed a female phenotype with breast development (T3) and mild cliteromegaly. Endocrine evaluation revealed normal thyroid function and FSH – 84 U/L; LH – 37 U/L; estradiol 30 pg/dL; total testosterone 85 ng/dL; free testosterone 2.1 pg/mL; and chromogranin A 4.3 nmol/L. Markers for gonadic neoplasia were negative. Pelvic sonography revealed a medi-

an located uterus 50 × 20 × 15 mm with marked hypoplastic body and fundus. Bilateral gonadic tissue 25 × 15 mm (left) and 20 × 10 mm (right) could not be defined either as testis or ovaries. Karyotype was 46,XY.

Discussion: SDD occur in 2% of all newborns and in 2% of all cases are serious enough to preclude immediate gender assignment. In this case discordance between genetic and phenotypic sex is found with no clear gonadic definition. The hypoplastic gonadic tissue and the presence of a uterine corpus and fundus favor a sex reversal disorder - whereby SRY expression was prevented or antagonized because of inactivating/activating mutations of homeobox genes mediating gonadic differentiation (eg., SOX9, FGF9, FOXL2, DAX1) - while cliteromegaly and increased total and free testosterone levels favor complete androgen insensitivity syndrome. NMR imaging of the reproductive structures, the LH/β-HCG test and genetic analysis is required to establish the diagnosis, more difficult in this age group.

P124. CENTRAL HYPOGONADISM IN DIABETIC MALE PATIENTS

J.M. Martins, A.F. Martins, S. do Vale, D. Reis

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Endocrine University Clinic, Lisbon Medical School.

Introduction: Hypogonadism is common in old age – primary – and in the presence of systemic diseases – secondary. Hypogonadism has dramatic consequences on central obesity, insulin-resistance, intermediate metabolism, cardiovascular disease, bone resilience and quality of life.

Methods: We measured FSH, LH and total testosterone in all consecutive male diabetic patients assisted at the Out Patient Endocrine Department. Data was entered on a specific database DM2015.SAV that includes other clinical and analytical data. Statistical analysis used the SPSS software.

Results: Results regarding the first 100 patients are presented. Patients are generally middle-aged (60 ± 15 years), overweight (BMI – 28.2 ± 5.1 kg/m²), most with Type 2 diabetes (80%), with long standing disease (18 ± 11 years), fair metabolic control (HbA1c – 7.9 ± 1.6%), microvascular disease (32-47%) and high blood pressure (77%). Total testosterone levels were 353 ± 195 ng/dL, not normally distributed (KS z = 1.517, p < 0.05). 28 patients presented serious hypogonadism (TT < 240 ng/dL) and 40 patients presented mild hypogonadism (TT < 360 ng/dL). Hypogonadism would be defined as central in 87% of the cases. Total testosterone was not significantly related with age or time since diagnosis, nor with metabolic control, or with micro- or macrovascular disease, except for lower levels in patients with peripheral neuropathy (307 ± 125 vs 375 ± 219, t = 2.026, p < 0.05).

Conclusion: Hypogonadism is common in old age and in chronic conditions and adversely affects metabolism, cardiovascular disease, bone resistance and quality of life. We report that hypogonadism is very common in diabetic patients, being serious in almost one third. This is almost always central hypogonadism that is generally secondary to the presence of systemic diseases.

P125. TRIPLO X E INSUFICIÊNCIA OVÁRICA PRIMÁRIA PREMATURA – CASO CLÍNICO

C. Roque, C. Moniz, C. Vasconcelos, I. Gaspar

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Genética, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE.

Introdução: A insuficiência ovárica prematura (IOP) caracteriza-se por depleção precoce de folículos ováricos (antes dos 40

anos), associada a amenorreia, hipoestrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas. Afeta cerca de 1% das mulheres e em aproximadamente 5% dos casos é causada por anormalidades no cromossoma X.

Caso clínico: Jovem de 22 anos de idade, previamente saudável, sem história familiar de amenorreia, menarca aos 11 anos, desenvolvimento pubertário normal, GOP0, recorreu à consulta por amenorreia secundária transitória com 6 meses de duração recuperando posteriormente e espontaneamente ciclos irregulares. Expressou desejo de engravidar. Sem outros sintomas ou alterações ao exame objetivo. Analiticamente: FSH 67,6 mUI/ml, LH 35,9 mUI/ml, E2 13,5 pg/ml, TSH, Testosterona, Δ -4AE, DHEA-SO4, 17-HO- Δ -Progesterona e PRL dentro do intervalo da normalidade, β -HCG < 1 U/L. A ecografia pélvica endocavitária revelou útero normodimensionado com endométrio regular, ovário direito de dimensões normais com três microfolículos e ovário esquerdo com 15 x 7 mm, sem atividade folicular. Numa segunda avaliação confirmou-se hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH 86,0 mUI/ml, LH 73,8 mUI/ml, E2 12,9 pg/ml). Referia então queixas sugestivas de afrontamentos, de agravamento progressivo, tendo iniciado terapêutica substitutiva com melhoria. No decorrer da avaliação efetuou osteodensitometria que identificou osteopênia (T-score coluna lombar -1,3 e colo do fémur -2,1), e Ac. anti-ovário e hormona anti-mülleriana ambos negativos. O cariótipo evidenciou mosaïcismo 47,XXX (90%)/46XX (10%), e o estudo genético não foi sugestivo de mutação X frágil. Foi referenciada a clínica de infertilidade para colheita de ovócitos, no entanto não se verificou existir nenhum com viabilidade, tendo sido proposta para programa de doação.

Conclusão: Algumas mulheres com triplo X não apresentam outras manifestações além de irregularidade menstrual. Neste contexto a IOP associa-se a perda acelerada de folículos. A avaliação genética é parte integrante do estudo etiológico e achados inesperados no cariótipo têm implicações importantes na infertilidade.

P126. IPERTIROIDISMO INDUZIDO POR IODO DURANTE A GRAVIDEZ: UMA CAUSA A CONSIDERAR

L. Cardoso¹, D. Rodrigues^{1,2}, L. Ruas¹, S. Paiva¹, D. Guelho^{1,2}, N. Vicente¹, D. Martins¹, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹, E. Marta³, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ²Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. ³Serviço de Obstetrícia da Maternidade Dr. Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: O hipertiroidismo induzido pelo iodo é uma causa pouco frequente de tirotoxicose e surge habitualmente em áreas iodocarentes. Outros factores de risco para o fenómeno de Jod-Basedow incluem a idade avançada, bócio multinodular e doença de Graves. Clinicamente é indistinguível das outras formas de hipertiroidismo.

Caso clínico: Grávida de 34 anos, Enfermeira, sem antecedentes pessoais de relevo, apresentou às 13 semanas de gravidez sinais e sintomas compatíveis com tirotoxicose, sem história de suplementação de iodo durante a gravidez. Analiticamente TSH < 0,008 uUI/mL (0,4-4), T4 livre 1,6 ng/dL (0,8-1,9) e T3 livre 5,2 pg/mL (1,8-4,2). Anticorpos anti-tiroperoxidase, tiroglobulina e receptores da TSH negativos. Ecograficamente identificavam-se dois micronódulos. Após investigação exaustiva foi considerado o contacto frequente com iodopovidona como potencial precipitante do hipertiroidismo. A doente realizou evicção de contacto com o agente e vigilância, tendo ocorrido resposta clínica e laboratorial favorável. Apresentou ao longo da gravidez hipertiroidismo subclínico com TSH flutuante (entre 0,032 e < 0,008), mas sempre abaixo do limite inferior do normal. No entanto, em contexto ameaça de parto pré-termo e por

manter hipertiroidismo (TSH < 0,008 uUI/mL, T4 livre 1,5 ng/dL, T3 livre 3,9 pg/mL) foi medicada, às 33 semanas, com 2,5 mg de metimazol. Depois do parto suspendeu o antitiroideu de síntese, manteve evicção de contacto com iodopovidona e após cerca de 4 meses apresentava-se em eutiroidia (TSH 1,3 uUI/mL, T4 livre 1,2 ng/dL, T3 livre 3,3 pg/mL) e com autoimunidade tiroideia negativa.

Discussão: Neste caso, o contacto diário da doente com iodopovidona, que tem elevada concentração de iodo (10 mg/dL), poderá ter precipitado o fenómeno de Jod-Basedow. Por outro lado, a resposta clínico-laboratorial verificada após a descontinuação do contacto com iodopovidona reforça a hipótese de hipertiroidismo induzido pelo iodo. Esta forma de hipertiroidismo geralmente é auto-limitada, porém a identificação do agente precipitante é fundamental para o sucesso terapêutico.

P127. CIRURGIA BARIÁTRICA CONTRIBUI PARA UMA MELHORIA DO PERFIL TENSIONAL EM DOENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA SEM HIPERTENSÃO ARTERIAL

J.S. Neves^{1,2}, S. Castro Oliveira^{1,2}, P. Souteiro^{1,2}, R. Bettencourt-Silva^{1,2}, D. Magalhães^{1,2}, M.M. Costa^{1,2}, A. Saavedra^{1,2}, J. Oliveira^{1,2}, F. Cunha^{1,2}, E. Lau^{1,2,3}, C. Esteves^{1,2}, S. Belo^{1,2}, A.C. Santos^{2,4}, P. Freitas^{1,2,3,5}, J. Queirós^{1,5}, A. Varela^{1,2,5}, F. Correia^{1,5,6}, D. Carvalho^{1,2,3} e Grupo AMTCO

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde; ⁴Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto. ⁵Consulta de Avaliação Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico de Obesidade Mórbida (AMTCO), Centro de Elevada Diferenciação do Tratamento Cirúrgico da Obesidade, Centro Hospitalar de São João EPE. ⁶Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto.

Introdução: A elevação da pressão arterial (PA) apresenta uma associação independente com incidência de eventos cardiovasculares para valores > 115/75 mmHg. Apesar do reconhecido benefício da cirurgia bariátrica sobre o perfil tensional em hipertensos, o impacto em não-hipertensos permanece largamente desconhecido.

Objectivo: Avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na PA de obesos não-hipertensos.

Métodos: Foi analisada retrospectivamente uma coorte de 224 obesos não-hipertensos (90,8% sexo feminino) submetidos a cirurgia bariátrica. Avaliamos a variação da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) nos 12 meses após cirurgia bariátrica. Foi analisado o impacto dos parâmetros pré-operatórios idade, sexo, IMC, relação perímetro da cintura/perímetro anca, PAS, PAD, diabetes, dislipidemia, tabagismo, taxa de filtração glomerular, proteína C-reativa; tipo de cirurgia (gastroplastia com banda, bypass gástrico ou sleeve gástrico) e peso perdido nos 12 meses após cirurgia. A análise estatística foi realizada com test-t Student, correlação de Pearson e regressão linear múltipla.

Resultados: Observamos uma redução significativa da PAS (122,3 ± 10,9 vs 116,9 ± 14,5 mmHg, p < 0,001) e PAD (77,5 ± 8,4 vs 73,1 ± 9,1 mmHg, p < 0,001). O subgrupo de doentes com PAS-inicial 130-140 mmHg apresentou uma maior redução da PAS (-13,7 vs -0,2 mmHg, p < 0,001) e PAD (-7,3 vs -2,5 mmHg, p < 0,001). A diminuição da PAS associou-se positivamente com a PAS-inicial (β = 0,975, p < 0,001) e peso perdido (β = 0,202, p = 0,040), e negativamente com idade (β = -0,249, p = 0,030), IMC (β = -0,549, p = 0,030) e PAD-inicial (β = -0,331, p = 0,015). A diminuição da PAD associou-se de forma independente e positiva com PAD-inicial (β = 0,769, p < 0,001) e negativamente com idade (β = -0,135, p = 0,044) e IMC (β = -0,335, p = 0,021). O tipo de cirurgia e os restantes parâmetros analisados não tiveram impacto significativo na variação da PAS ou PAD.

Conclusão: A cirurgia bariátrica contribui para uma diminuição significativa da PAS e PAD em doentes obesos não-hipertensos. O benefício parece estar mais diretamente relacionado com o peso perdido do que com o tipo de cirurgia efetuado. O impacto é superior em doentes com PAS mais elevada, sendo menor nos indivíduos mais obesos e com idade mais avançada.

P128. PAPEL DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE COMORBILIDADES CARDIO-METABÓLICAS: COMPARAÇÃO DA CAPACIDADE PREDITIVA NUMA POPULAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM OBESIDADE MÓRBIDA

J.S. Neves^{1,2}, S. Castro Oliveira^{1,2}, P. Souteiro^{1,2}, R. Bettencourt-Silva^{1,2}, D. Magalhães^{1,2}, M.M. Costa^{1,2}, A. Saavedra^{1,2}, J. Oliveira^{1,2}, F. Cunha^{1,2}, E. Lau^{1,2,3}, C. Esteves^{1,2}, S. Belo^{1,2}, A.C. Santos^{2,4}, P. Freitas^{1,2,3,5}, J. Queirós^{1,5}, A. Varela^{1,2,5}, F. Correia^{1,5,6}, D. Carvalho^{1,2,3} e Grupo AMTCO

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João EPE. ²Faculdade de Medicina; ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde; ⁴Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto. ⁵Consulta de Avaliação Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico de Obesidade Mórbida (AMTCO), Centro de Elevada Diferenciação do Tratamento Cirúrgico da Obesidade, Centro Hospitalar de São João EPE. ⁶Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto.

Introdução: A avaliação antropométrica permite estimar o risco cardio-metabólico de indivíduos com excesso ponderal. No entanto, é controverso quais dos parâmetros antropométricos são mais úteis na avaliação deste risco.

Objetivo: Avaliar a capacidade preditiva de comorbilidades cardio-metabólicas dos diferentes parâmetros antropométricos em doentes com obesidade mórbida.

Métodos: Avaliamos 1.180 indivíduos com obesidade mórbida (1.014 mulheres, 166 homens) seguidos em consulta multidisciplinar de obesidade, calculando os parâmetros antropométricos IMC, perímetro cintura (PC), perímetro anca (PA), razão PC/PA, PC/Estatura (PC/Est) e PC/PA/Est. Utilizamos a área sob a curva ROC (AUC-ROC) para avaliar a capacidade preditiva de síndrome metabólico (SM), diabetes, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensão arterial (HTA) em mulheres e homens. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Nas mulheres, o PC/PA, PC/Est e PC/PA/Est foram preditores de SM, diabetes, dislipidemia, hiperuricemia e HTA. O PC e IMC não foram preditores de dislipidemia, sendo preditores das restantes comorbilidades. O parâmetro com melhor capacidade preditiva para a maioria das comorbilidades cardio-metabólicas foi o PC/PA/Est (AUC-ROC: SM 0,645; diabetes 0,640; dislipidemia 0,643; HTA 0,569), sendo quena hiperuricemia o PC/Est apresentou capacidade preditiva (AUC-ROC 0,632) superior ao PC/PA/Est (AUC-ROC 0,613). Nos homens, o PC/PA/Est foi o único preditor positivo de dislipidemia (AUC-ROC 0,661) e o PC foi o único preditor de hiperuricemia (AUC-ROC 0,628). Paradoxalmente, o IMC e PC foram preditores negativos de dislipidemia (AUC-ROC 0,380, 0,357 respetivamente) e IMC, PC e PC/Est foram preditores negativos de diabetes (AUC-ROC 0,355, 0,333 e 0,369, respetivamente). É importante realçar que o PA foi também preditor negativo de diabetes (AUC-ROC 0,300) e dislipidemia (AUC-ROC 0,283).

Conclusão: Em mulheres com obesidade mórbida, o PC/PA/Est é o parâmetro antropométrico que melhor prediz comorbilidades cardio-metabólicas. Nos homens, os parâmetros antropométricos têm baixa capacidade preditiva e, os que não incluem o PA, podem apresentar uma associação negativa paradoxal com comorbilidades cardio-metabólicas.

P129. DPPIV INHIBITION AMELIORATES FIBROSIS IN ADIPOSE TISSUE OF OBESE MICE

A.P. Marques^{1,2,3}, H. Leal¹, L. Sousa-Ferreira^{1,3}, J. Rosmaninho-Salgado^{1,3,5}, C. Cavadas^{1,4}

¹Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra. ²Doctoral Program in Experimental Biology and Biomedicine, Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra. ³Institute for Interdisciplinary Research (IIIUC), University of Coimbra. ⁴Faculty of Pharmacy, University of Coimbra. ⁵Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Obesity is characterized by an excessive increase of white adipose tissue (WAT). Rapid expansion of WAT in obesity promotes adipose tissue extracellular matrix (ECM) remodeling, leading to fibrosis. Alteration of ECM proteins have high impact on WAT physiology and obesity. Moreover, Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitors (gliptins) are commercially available oral antidiabetic drugs. DPPIV inhibitors prevented myocardial fibrosis in diabetic mice. Therefore, this study aims to clarify the role of fibrosis in adipocytes and to unravel the effects of DPPIV inhibitors in fibrosis that occur in WAT in obesity. In the in vitro study, fibrosis was induced in a 3T3-L1 cell line, by treating cells with transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), in the presence or absence of vildagliptin (2 nM), sitagliptin (20 nM) and saxagliptin (1 nM). In the in vivo study, C57Bl/6J male mice were fed high-fat diet (HFD) or chow diet and treated with vildagliptin (30 mg/kg/day), during eight weeks. We observed that in adipocytes, TGF $\beta 1$ increased the fibrosis markers: α -smooth muscle actin (α SMA), fibronectin and collagenVI protein levels. Moreover, TGF $\beta 1$ decreased lipid accumulation, PPAR $\gamma 2$ and perilipin and increased hormone-sensitive lipase, suggesting an adipocyte differentiation decrease and lipolysis increase. Furthermore, when cells were treated with vildagliptin, sitagliptin or saxagliptin prevented TGF $\beta 1$ -induced ECM remodeling, inhibited adipogenesis without lipolysis. In the in vivo study, vildagliptin improved fasting blood glucose, glucose tolerance and blood cholesterol and triglycerides in HFD-fed mice. Vildagliptin did not change body weight but decreased fat weight. Moreover, vildagliptin prevented the ECM remodeling that occurred in the HFD mice, decreasing fibronectin and α SMA levels in WAT. This study suggests that gliptins prevent WAT fibrosis and ameliorates biochemical parameters in obesity, and may have benefits in obesity and its complications.

Supported by FCT (SFRH/BD/51674/2011, PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014), QREN-Projeto Mais Centro "Aging, Stress And Chronic Diseases: From Mechanisms To Therapeutics" (Centro-07-St24-Feder-002006) COMPETE and FEDER.

P130. UTILIZAÇÃO DE METFORMINA EM DOENTES NÃO DIABÉTICOS OBESOS - EXPERIÊNCIA DE UMA CONSULTA DE OBESIDADE

F. Sousa Santos, C. Roque, C. Bello, R. Capitão, R. Fonseca, J. Sequeira Duarte, C. Gouveia, M. Oliveira, C. Vasconcelos

Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz.

Introdução: A metformina tem efeitos ponderais favoráveis conhecidos em populações específicas como na síndrome do ovário poliquístico, no entanto na população obesa existem poucos estudos num ambiente clínico. Neste trabalho pretendemos verificar, na prática clínica, o seu efeito na perda de peso, consoante o grau de insulinoresistência (de acordo com Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance [HOMA IR]), em doentes obesos não diabéticos.

Métodos: Estudo retrospectivo, baseado em registos clínicos de doentes consecutivos com IMC > 30 kg/m² seguidos no Serviço de

Endocrinologia nos quais foi iniciada metformina ou nenhuma terapêutica farmacológica - grupo controlo. Foram excluídos doentes diabéticos, a utilizar outros fármacos para perda ponderal ou submetidos a intervenção bariátrica. Cada doente foi considerado na consulta da avaliação analítica inicial (antes do início de metformina), com cálculo do score HOMA, e no follow-up aos 6 e 12 meses.

Resultados: Avaliaram-se 59 doentes (28 doentes sob metformina e 31 sem medicação), 73% do sexo feminino, com idade média de 39,6 anos e IMC inicial de 44,4 kg/m². A percentagem de peso perdido em média ao fim de um ano com metformina foi superior ao grupo controlo (5,4% vs 1,1%, $p = 0,016$). O grupo de doentes a quem foi iniciada metformina apresentava um score HOMA superior (5,6% vs 3,6%, $p = 0,001$) e neste grupo a perda ponderal foi superior para categorias do score superiores, embora sem significância estatística. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a perda ponderal e o score HOMA ou a dose de metformina.

Conclusão: A utilização de metformina (adjuvante às alterações do estilo de vida) na prática clínica para perda ponderal pode ser uma opção plausível em doentes obesos não diabéticos com insulinoresistência. Estas conclusões são limitadas pelo desenho retrospectivo, a dimensão da amostra, possíveis interferências de outros fármacos e planos dietéticos e de actividade física não especificados.

P131. POLIDIPSIA PRIMÁRIA COMO COMPORTAMENTO COMPULSIVO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

L. Ferreira, A. Amado, R. Almeida, T. Pereira, S. Garrido, C. Amaral

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: Perante um quadro de polidipsia e poliúria, a polidipsia primária é um diagnóstico a considerar. É conhecida a associação entre obesidade e compulsão alimentar. A cirurgia bariátrica restritiva pode desencadear o aparecimento de comportamentos compulsivos compensatórios.

Caso clínico: Homem de 47 anos, com psicose esquizofrénica medicada com bromazepam, escitalopram e paliperidona e controlada. Antecedentes de hipertensão arterial e obesidade, submetido a cirurgia de bypass gástrico em maio de 2014, após avaliação em consulta multidisciplinar e com parecer positivo do psiquiatra assistente. Refere clínica com início há um ano, após cirurgia bariátrica, de polidipsia (ingestão aproximada de 5 L de água/dia) e poliúria. O estudo realizado em ambulatório documentou diurese de 13L, com densidade (1,006) e osmolalidade urinárias (OsmU: 45 mOsm/kg) baixas. Função renal, ionograma e osmolalidade plasmática (OsmP) normais. Foi internado para estudo e nas primeiras 24h documentou-se ingestão de 6,5 L de água e diurese de 15L (OsmU: 55 mOsm/kg, $[Na^+] < 300$). Realizou prova de restrição hídrica, compatível com quadro de polidipsia primária, com progressiva diminuição da diurese (0cc nas últimas 2h de prova), aumento da OsmU (OsmU máxima: 468 mOsm/kg), com OsmP e $[Na^+]$ estáveis (OsmP máxima: 289 mOsm/L, $[Na^+]$ máxima: 145 mmol/L). Não realizou prova de ddAVP pelo risco de hiponatremia. A RMN documentou glândula hipofisária sem lesões focais, identificando-se o habitual hipersinal nas ponderações T1, atribuindo à presença dos grânulos de secreção da neurohipófise. Foi reencaminhado para o psiquiatra assistente para ajuste terapêutico.

Discussão: Estamos perante um quadro de polidipsia primária, com vários fatores contribuintes: comportamento compulsivo substitutivo após cirurgia bariátrica em doente com psicose esquizofrénica sob psicofármacos associados a xerostomia. Este caso reflete a necessidade de avaliar com maior assertividade os doentes com patologia psiquiátrica antes de considerar a cirurgia bariátrica. Do conhecimento dos autores, este é o primeiro caso na literatura a descrever um quadro de polidipsia primária como comportamento compulsivo compensatório após cirurgia bariátrica restritiva.

P132. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO 2 E HIPERPROLACTINEMIA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

J. Prokop, T. Sabino, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução: A prolactina é uma hormona produzida por lactotrofos da hipófise anterior embora seja também sintetizada por outras células, nomeadamente linfócitos. Vários estudos demonstram que o aumento da prolactina ou a ligação aos seus recetores pode estar envolvida na patogénese de doenças autoimunes. Apresenta-se um caso de uma doente diagnosticada com síndrome poliglandular autoimune tipo 2 e hiperprolactinemia.

Caso clínico: Mulher, 57 anos, com tireoidite de Hashimoto diagnosticada em 1990, sob levotiroxina 100 µg. Em Novembro/2008 por cansaço e melanoderma realizou prova rápida de tetracosatideo: ACTH basal > 1.250 pg/mL, cortisol 0'-5,4 µg/dL, 60'-4,9 µg/dL. À data reduziu levotiroxina por TSH < 0,05 (0,25-5,0 mUI/mL) T4 livre: 23,58 (9-20 pmol/L). TC abdominal: sem alterações. Iniciou hidrocortisona. Em Janeiro/2009 hipertiroidismo mesmo após suspensão de levotiroxina, com TRAb 6,0U/L (v.r. < 1), iniciou propiltiouracilo. Em Novembro/2009 em oligomenorreia, sem galactorreia, prolactina-113 ng/mL. Excluída macroprolactinemia, a RMN: revelou microadenoma hipofisário. Iniciou bromocriptina. No follow-up fez dois cursos de antitiroideos de síntese, que suspendeu em Maio/2011. Manteve fármacos dopaminérgicos até Dezembro/2012, com normalização de prolactinemia (Outubro/2015: 21,4 ng/ml), verificando-se persistência de remissão da doença de Graves.

Discussão: Em cerca 30% dos casos da doença de Graves ocorre remissão prolongada do hipertiroidismo. Neste caso a coexistência de uma terapêutica dopaminérgica, que normalizou a hiperprolactinemia poderá ter contribuído para esta evolução.

P133. EARLY ONSET OF PUBERTY INDUCED BY A GIANT JUVENILE GRANULOSA CELL TUMOUR: A CASE REPORT

M. da Silva-Vieira, P. Marques, J. Simões-Pereira, D. Macedo, C. Pereira

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introduction: Early and accelerated puberty can be induced by gonadotropin-dependent or independent causes. Independent causes include the excessive secretion of sex hormones (gonads or adrenal glands-derived), exogenous sources of sex steroid and ectopic production of gonadotropin from germ cell tumours. The benefits of GnRH analogues on patients with early puberty not driven by LH hormone have not been extensively characterized and their application is not consensual. We report a rare case of puberty induced by a giant juvenile granulosa cell tumour of the ovary and its treatment with a GnRH analogue.

Case report: A 9 year-old girl was admitted to our hospital due to a 2 month-long abdominal pain and increased abdominal volume. The patient had also presented breast development, pubic hair growth and a 4 day-long uterine bleeding in the previous 4 months. An abdomino-pelvic CT scan revealed a left ovary-originating complex cystic lesion that vastly extended from the epigastric to the hypogastric region with a total size of 21 × 17 × 9 cm. The lesion also showed internal septa and vascularization and no tumour markers were detected at that time. She underwent surgery and the histological examination revealed a juvenile granulosa cell tumour. By the age of 9.5, she was seen by our endocrinology team, who detected a Tanner 3 pubertal development stage. Her bone age was also advanced to 12 years and FSH/LH were detectable, despite unmeasur-

able oestradiol. Since the secondary sexual signs had not regressed after the surgery and given her advanced bone age, a treatment with leuproreline (11.25 mg every 8 weeks) was initiated. Since then, no further development of those signs was observed.

Discussion: This successful example of treatment with GnRH analogues for the non-regression of the secondary sexual characteristics after an ovarian tumour surgery encourages their application in selected cases, preventing short stature and psychological issues.

P134. ANOREXIA NERVOSA: PARA ALÉM DA PSIQUIATRIA

N. Vicente, D. Rodrigues, L. Barros, D. Guelho, L. Cardoso, D. Martins, D. Oliveira, A. Lages, M. Ventura, L. Fonseca, J. Figueiredo, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Psiquiatria; Unidade de Dietética, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Introdução: A anorexia nervosa (AN) associa-se a graves complicações sistémicas, apesar de se tratar de uma doença psiquiátrica. As complicações endócrinas da AN constituem uma oportunidade para o diagnóstico e tratamento desta entidade. Relata-se a experiência do serviço de Endocrinologia no tratamento destes doentes em regime de internamento.

Métodos: Análise retrospectiva de 45 doentes internados por AN entre 2001 e 2015 no serviço de Endocrinologia, correspondentes a 63 internamentos. Durante o internamento, as doentes tiveram acompanhamento diário multidisciplinar envolvendo endocrinologia, psicologia, nutrição e enfermagem, com apoio de psiquiatria quando necessário. Foram avaliados parâmetros clínicos, analíticos e de outros exames (eletrocardiografia e densitometria óssea) imediatamente após admissão.

Resultados: Doentes maioritariamente do género feminino (93,3%; n = 42) e com idade média $20,6 \pm 7,7$ anos. Componente de restrição alimentar presente em 86,7% (n = 39), sendo as restantes do tipo purgativo. À entrada, apresentavam IMC médio de $14,3 \pm 1,6$ Kg/m², com percentagem de massa gorda de $4,2 \pm 2,4\%$. Amenorreia objetivada em 48,9% (n = 22). Observou-se síndrome T3 baixa em 15,6% (n = 7), hipogonadismo hipogonadotrófico em 51,1% (n = 23), anemia em 33,3% (n = 15) e leucopenia em 37,8% (n = 17). Bradicardia sinusal foi a alteração eletrocardiográfica mais frequente (22,2%, n = 10). A densitometria óssea documentou taxas de osteopenia e osteoporose de 57,1 e 31%, respetivamente. Os internamentos corresponderam a uma demora média de 44 ± 20 dias, com aumento médio dos valores de IMC de $1,7 \pm 2,3$ Kg/m². Houve necessidade de reinternamento por má evolução ponderal em 35,6% dos casos (n = 16).

Conclusão: A principal indicação para o internamento foi o baixo peso. As complicações endócrino-metabólicas mais frequentes são a diminuição da massa óssea (88,1%), o hipogonadismo hipogonadotrófico (51,1%) e a síndrome T3 baixa (15,6%). Apesar de prolongado, o internamento foi útil, com melhoria dos parâmetros clínicos e analíticos. Estes doentes carecem de seguimento apertado dado o risco de recidiva considerável.

P135. O PADRÃO ALIMENTAR MEDITERRÂNICO E DADOS SOCIOECONÓMICOS

B. Sousa, D. Freitas, C. António

Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, EPE.

Introdução: A dieta mediterrânica possui grandes qualidades nutricionais e está associada à proteção de inúmeras doenças, nomeadamente às cardiovasculares. Apesar da sua importância, são escassos os dados sobre a adesão da população portuguesa a este

padrão alimentar assim como a sua associação com fatores socioeconómicos.

Objetivo: Relacionar a adesão ao Padrão Alimentar Mediterrânico (PAM) com dados socioeconómicos.

Métodos: Esta amostra foi constituída por 248 indivíduos adultos. Foram recolhidos dados socioeconómicos, e a adesão ao PAM avaliada através da aplicação do instrumento PREDIMED (PREvenção com Dieta MEDiterrânea). A escolaridade foi classificada segundo o grau de escolaridade e para as ocupações optou-se pela classificação socioeconómica inglesa, utilizando a Classificação Socioeconómica Analítica de Classes (The National Statistics Socio-economic Classification) do Office for National Statistics de Inglaterra (ONS, 2002).

Resultados: Esta amostra foi constituída por 68,1% (n = 169) de indivíduos do sexo feminino e apresentavam uma idade média de $49,1 (\pm 15,6)$ anos. Nesta amostra, 7,7% apresentaram uma boa adesão ao PAM, sendo que o índice médio de adesão foi de $6,3 (\pm 2,0)$. Não foi encontrada relação entre o grau de escolaridade e o índice médio de adesão ao PAM, mas verificou-se que os que tinham o ensino superior e os que tinham uma ocupação remunerada tinham valores mais altos de boa adesão ao PAM ($p < 0,05$).

Conclusão: Os índices de adesão ao PAM nesta amostra são baixos, mas uma escolaridade superior e o facto de ter uma ocupação remunerada estão associados a níveis boa adesão ao PAM.

P136. SÍNDROME DE GARDNER – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

C. Matta Coelho, S.B. Souto, O. Marques

Hospital de Braga.

Introdução: A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome hereditária causada por mutações germinativas no gene APC de transmissão autossómica dominante. Caracteriza-se por centenas de pólipos adenomatosos no cólon, com manifestações extra-cólon variadas. O carcinoma papilar da tiróide (CPT) tem sido subestimado com dados recentes a sugerir até 12% de prevalência. O exame histológico em 60 a 90% dos casos revela carcinoma papilar variante cribriforme-morulariforme. O adenoma da supra-renal encontra-se descrito em 7 a 13% dos doentes.

Caso clínico: Sexo feminino, 48 anos, com PAF. História familiar de PAF. O estudo molecular confirmou a mutação APC. Dos antecedentes pessoais salienta-se coletomia total aos 22 anos, fibrose retroperitoneal, hidronefrose esquerda, pólipos endometriais e HTA controlada com IECA e diurético. A doente mantém seguimento na consulta de Endocrinologia por incidentaloma de 3 cms na supra-renal direita detetado há 4 anos, sem aumento de dimensões em exames imagiológicos subsequentes. Sem sintomatologia associada ou estigmas de endocrinopatia. O estudo funcional não apresentou alterações na avaliação inicial ou no seguimento. Como parte do seguimento recomendado realizou ecografia tiroideia que revelou bócio multinodular. Efetuou biópsia aspirativa por agulha fina de nódulo da tiroide cujo resultado citológico foi compatível com carcinoma folicular pelo que foi submetida a tireoidectomia total. O exame histológico revelou carcinoma papilar variante cribriforme-morulariforme.

Discussão: O caso clínico apresentado pretende alertar para a vigilância ecográfica tiroideia em doentes com PAF pelo risco associado de carcinoma papilar. Apesar das linhas de orientação não serem consensuais, preconiza-se avaliação ecográfica tiroideia no diagnóstico e anualmente. De referir que o carcinoma papilar variante cribriforme-morulariforme pode ser a forma de apresentação de PAF até um terço dos doentes. O incidentaloma na supra-renal deve ser vigiado em conformidade com as linhas de orientação para a população em geral.

P137. COMO CALCULAR A ESTATURA ALVO NA POPULAÇÃO PORTUGUESA? ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO

R. Capitão, M. Martins, R. Henriques, M. Bernardo, C. Vasconcelos

C.H.L.O. USF Dafundo. USF Jandim dos Plátanos. USF Delta.

Introdução: A estatura alvo (EA) das crianças é uma questão muitas vezes levantada pelos médicos e familiares na avaliação das crianças em consulta. Esta pode ser estimada pela média das estaturas dos 2 progenitores (MEP) \pm 6,5 cm nos filhos e filhas respectivamente. Esta fórmula ainda não foi validada para a população portuguesa.

Objectivo: Validar se a fórmula apresentada se adequa à população portuguesa saudável e sugerir uma equação para determinar as estaturas esperadas dos filhos com base na estatura dos progenitores (EP).

Métodos: Foram seleccionados os utentes da lista de 5 Médicos de Família, com idades entre os 20 e os 35 anos, e registadas as suas estaturas e dos respectivos progenitores. Foram excluídos os portadores de causas de baixa e alta estatura. Foi aplicado o teste t emparelhado e o coeficiente de correlação de Pearson. A equação de previsão foi elaborada com base na regressão linear simples. Foram assumidos como estatisticamente significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: Seleccionaram-se 241 indivíduos (139 do sexo feminino e 102 do sexo masculino). Os filhos cresceram mais 11,2cm e as filhas menos 2,2 cm do que a MEP. A estatura real (ER) desviava-se em mais de 10cm da EA em 41 indivíduos (17%). O teste t emparelhado mostrou diferença estatisticamente significativa entre as médias da EA e da ER, sendo a última em média 4,24 cm superior. Verificou-se uma correlação forte ($\rho = 0,741$) e estatisticamente significativa entre a EA e a ER. Obteve-se a seguinte equação para previsão da estatura dos filhos: Sexo feminino = $89,47 + 0,443 \times \text{MEP}$. Sexo masculino = $82,61 + 0,568 \times \text{MEP}$.

Conclusão: Apesar da existência duma correlação linear entre a EA calculada pela fórmula tradicional e a ER, a fórmula tradicional tende a subvalorizar a estatura final das crianças. A fórmula proposta prevê melhor a ER com base na MEP na população estudada.

P138. RAT ERYTHROCYTE ANTIOXIDANT ENZYMES AND ITS VARIATION WITH AGE AND WEIGHT UNDER INFLUENCE OF CITRULLINE A PRECURSOR OF ARGININE

A. Gil, A. Matos, M. Bicho

Laboratório de Genética e Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Instituto de Investigação Científica Bento da Rocha Cabral.

Introduction: Citrulline (CIT) is a non-coded amino acid involved in urea production in the liver and is coupled to nitric oxide (NO) production after recycling in arginine. A CIT-supplemented diet has been studied in several conditions, in experimental animals, being related to increased lean mass and decreased adipose tissue mass. The aim of this study is to evaluate the influence of the citrulline in weight and erythrocyte markers.

Methods: Male Wistar rats (231-369 g; 59-69 days) were maintained in individual cages (2 rats/cage) under controlled temperature (21-23°C) and light (12h light, 12h dark) with ad libitum access to food (basic standard diet NFM14; Mucedola). Randomly selected 42 rats were grouped: one group with a daily dose of CIT 0.1 mg/kg/day and the other without CIT (WCIT). Blood samples were taken directly from the heart. In relation to erythrocyte, there were evaluated

the following parameters: mean corpuscular volume (MCV, μ^3), mean corpuscular hemoglobin (MCH, μg) and concentration of mean corpuscular hemoglobin (CMCH, %); and some erythrocyte enzymes, namely, transmembraner redox system (TMRS, $\mu\text{molFerr./gHb/min-1}$) and methemoglobin reductase (RTMHb, $\mu\text{mol/gHb/min-1}$). The parameters were evaluated in 4 moments; 2, 4, 6 and 8 months after the start of intake of CIT. Statistics analyses were Student t-test and Pearson's correlation.

Results: In general, there was a significant correlations of increased weight with TMRS ($r = -0.420$ $p = 0.010$) and with age ($r = 0.765$, $p < 0.001$). Age was also significantly correlated with TMRS ($r = -0.471$, $p = 0.003$) and with RMHb ($r = 0.407$, $p = 0.009$). Over time, the rats that most increased weight were the CIT (mean weight: CIT $286.8 \text{ g} \pm 74.9$ vs WCIT $239.4 \text{ g} \pm 60.9$, $p = 0.029$), which was consistent in all moments of evaluation ($p < 0.05$). TMRS was inversely correlated with weight in CIT ($r = -0.478$, $p = 0.045$).

Conclusion: CIT is recycled in arginine (NO precursor), which might influence the body weight and some erythrocyte-antioxidant systems.

P139. PSEUDOHIPOGLICEMIA SECUNDÁRIA A FENÓMENO DE RAYNAUD

F. Sousa Santos, C. Bello, R. Capitão, C. Limbert, C. Vasconcelos

Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz.

Introdução: A hipoglicemia pode ser definida como a concentração de glicose plasmática suficientemente reduzida (geralmente abaixo de 55 mg/dL em doentes não diabéticos) para causar sinais/sintomas, confirmado pela tríade de Whipple. Ainda assim, a glicemia capilar é utilizada de forma comum numa primeira abordagem à suspeita de hipoglicemia. Neste trabalho chamamos a atenção para a limitação do valor diagnóstico deste doseamento, identificando um doente no qual a glicemia capilar induziu erradamente ao diagnóstico de hipoglicemia.

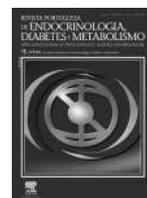
Caso clínico: Doente melanodérmica de 76 anos do sexo feminino, não diabética e com antecedentes pessoais de esclerose sistémica, internada no serviço de Endocrinologia por valores glicemia capilar reduzidos (25 a 45 mg/dL) objectivados no serviço de urgência. Dado a recente redução de dose de glucocorticoide foi colocada a hipótese de insuficiência supra-renal à entrada. No internamento realizou doses de stress de glucocorticóides, mantendo valores recorrentes de glicemia capilar (medidas nos dedos das mãos) inferiores a 55 mg/dL apesar de assintomática. Foi iniciada prova de jejum prolongado e em cada ocasião de valor de glicemia capilar inferior a 55 mg/dL, a glicose plasmática encontrava-se 1,5-2 vezes superior e sempre acima de 70 mg/dL, mantendo-se assintomática e apresentando alteração da coloração das mãos clássica do fenómeno de Raynaud. As medições de péptido C e insulina concomitantes obtiveram sempre resultados dentro de valores de referência. Um valor reduzido de glicemia capilar num dedo afectado pelo fenómeno de Raynaud, foi associado a um valor normal simultâneo medido no mesmo glucómetro com sangue do antebraço. Esta discrepância foi interpretada como pseudohipoglicemia secundária a alterações da microcirculação.

Discussão: Apesar de rara, a discordância entre valores de glicemia capilar e plasmática deve ser considerada em doentes com patologia da microcirculação, como no fenómeno de Raynaud. Assim, nestes casos a glicemia capilar poderá não ser um método fiável de estimar a glicemia.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Grupos de Estudo da SPEDM

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus (GEDM) da SPEDM – Ano 2015

O Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus é a concretização do empenho da SPEDM em desenvolver uma das suas áreas fundamentais.

A Diabetes Mellitus constitui uma das maiores ameaças à saúde e bem-estar das populações, obrigando a repensar o paradigma da intervenção médica classicamente dirigida à resolução de problemas agudos. Tratando-se de uma área complexa e de crescente exigência, os Endocrinologistas são, por natureza, os especialistas preparados para tratar a Diabetes com a máxima qualidade, contribuindo com o seu conhecimento e experiência, para o desenvolvimento de uma intervenção diferenciada e integrada.

Neste sentido, o GEDM representa uma plataforma de reflexão, formação e actuação sobre os mais recentes desenvolvimentos técnico-científicos na área da Diabetes, promovendo igualmente a organização de estratégias e a gestão optimizada e sustentável dos recursos.

Reuniões do GEDM

O GEDM realizou em 2015 três reuniões “formais” dos seus elementos:

- 27/01/2015 – Funchal - aquando da Reunião Anual da SPEDM;
- 28/02/2015 – Tomar - aquando da Reunião da SP de Diabetologia;
- 04/07/2015 – Matosinhos.

Foi expressa a vontade de realizar mais reuniões do GEDM para debater aspectos gerais da intervenção do Grupo mas também para abordar temas científicos.

Reunião de Outono – “Horizontes na Diabetes”

O GEDM realizou em 31 de Outubro em Monte-Real a sua reunião de Outono – “Horizontes na Diabetes”, numa organização que contou com a preciosa colaboração de diversos elementos do Grupo.

Nesta reunião, que adoptou um novo formato envolvendo a participação directa da indústria, debateram-se “Horizontes da Farmacoterapia” e “Horizontes da Tecnologia”. Ao longo das suas sessões, diversas empresas do sector apresentaram o que têm - ou irão ter - de novo para a abordagem da Diabetes, desde fármacos recém-chegados ao mercado a moléculas em diversas fases do seu processo de investigação. Para além da farmacoterapia ficamos ainda a conhecer melhor novos dispositivos e conceitos numa área em que a tecnologia faz a diferença.

No debate final, dedicado aos “Horizontes da Economia da Saúde” e que contou com um animado painel de discussão, foram palestrantes o Prof. Henrique Lopes (Unidade de Saúde Pública do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica/Director do CEIA – Centro de Investigação do ISEC) e o Prof. João Martins (INFARMED, IP), tendo sido traçada uma visão estratégica e dado a conhecer o sistema nacional de avaliação de tecnologias da saúde (SiNATS).

Atendendo à óptima receptividade e à forma como decorreu, admite-se a possibilidade de uma nova reunião, em moldes idênticos, no final de 2016.

Página da Internet

A página do Grupo na internet tem vindo a ser revista de modo a eliminar os problemas funcionais e assegurar o acesso as conteúdos actualizados.

Neste sentido, pretende-se que o livro “Diabetes – uma abordagem global”, elaborado por vários elementos do grupo sob a coordenação editorial do Prof. José Silva Nunes, seja progressivamente revisto e disponibilizado na página do Grupo. Considerando a volatilidade do conhecimento científico e a evolução da Diabetes, estão em análise diversos modelos para que esta obra se mantenha como uma fonte de informação compreensível, fiável e actual.

Outras actividades e projectos

Cuidados Integrados em Diabetes – pondera-se a constituição de uma plataforma para análise e definição de modelos de coordenação interna, de interligação de cuidados e de intervenção hospitalar na área da Diabetes (procedimentos, protocolos, equipas multidisciplinares, etc).

Reuniões Técnicas – está em estudo a realização, começando ainda durante 2016, de reuniões de carácter especializado que incidam sobre áreas técnicas e específicas na abordagem da diabetes em que o papel do endocrinologista é fundamental.

Endocrinologista, o especialista em diabetes – cremos ser muito importante que se veja reconhecido o endocrinologista como o especialista em Diabetes, um papel essencial com o crescendo da complexidade e da exigência na abordagem da doença. Para isso, o Grupo pretende contribuir para o debate público em torno desta doença, tanto na sua vertente técnico-científica como organizativa.

Elementos do GEDM

O GEDM conta actualmente com 33 elementos:

Dra. Ana Filipa Lopes	Dra. Margarida Bastos	
Dra. Catarina Saraiva	Dra. M ^a do Carmo Cruz	
Dr. Daniel Carvalho Braga	Prof ^a . Dra. M ^a Helena Cardoso	
Dra. Isabel Torres	Dra. M ^a João Matos	
Dra. Joana Costa	Dra. Mafalda Marcelino	
Dra. Joana Guimarães	Dr. M.M. Almeida Ruas	
Dra. Joana Queirós	Dr. Miguel Melo	
Dra. Joana Vilaverde	Prof ^a . Dra. Paula Freitas	
Dr. João Conceição	Dra. Paula Mendes	
Dr. João Jácome de Castro	Dr. Pedro Carneiro de Melo (coordenador)	
Dr. José Manuel Boavida	Dr. Ricardo Rangel	
Prof. Dr. José Silva Nunes	Dr. Rui Carvalho	
Dra. Leone Duarte (responsável pág. internet)	Dr. Rui César	
Dra. Lúcia Pereira Monteiro	Dra. Selma Souto	
Dr. Luís Gardete Correia	Dr. Serafim Rosas	
Dra. Luísa Barros (secretária)	Dr. Silvestre Abreu (secretário)	
Dra. Luísa Raimundo		Pedro Carneiro de Melo Coordenador do GEDM

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Endocrinologia e Gravidez (GEEG) da SPEDM – Ano 2015

O Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está actualmente em fase de reorganização, tendo como primeiro objetivo a dinamização das atividades do GE.

São várias as ideias e propostas de trabalho que têm surgido neste ano de 2015.

A 1^a Reunião do Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez decorreu no Congresso Português de Endocrinologia no dia 24 de Janeiro de 2015, no Funchal.

Esta 1^a reunião teve como objetivo ouvir sugestões e discutir propostas de atuação do grupo para o ano de 2015.

Foi com muito gosto que tivemos vários pedidos de inclusão no Grupo, pelo que actualmente contamos com a participação de:

- Joana Queirós (Centro Hospitalar S. João) - Coordenadora
- António Garrão (H.da Luz, Lisboa)
- Catarina Matos (H. Garcia da Horta, Lisboa)
- Luisa Ruas (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)
- Joana Menezes (Centro Hospitalar S. João)
- Joana Mesquita (Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro, Vila Real)
- Joana Vilaverde (Centro Hospitalar do Porto)
- Maria Carlos (H. Garcia da Horta, Lisboa)
- Maria João Oliveira (Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)
- Maria Pereira (Hospital de São Marcos, Braga)
- Marta Alves (Hospital de Braga)
- Ricardo Rangel (H. de S. Bernardo, Setúbal)
- Sandra Belo (Centro Hospitalar S. João)
- Sandra Paiva (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)
- Sara Monteiro (Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)
- Sónia Pratas (Hospital Beatriz Ângelo, Loures)

A 2^a Reunião do Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez decorreu no dia 26 de Setembro 2015, no Hotel Vila Galé, em Coimbra.

A ordem de trabalhos foi a seguinte:

- 9:30-10:00 – Apresentação do Grupo de Estudos
- 10:00-11:00 – Livro de protocolos de Endocrinologia e Gravidez
- 11:00-11:30 – Coffee Break
- 11:30-13:00 – Casos clínicos de Endocrinologia e Gravidez
 - Síndrome de ovário poliquístico: Dr. Ricardo Rangel
 - Dç de Graves e Hipertirodismo Fetal: Dra. Joana Queirós
- 12:30-13:00 – Terapêutica de suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez

Pontos abordados e decisões:

- Agendamento da próxima Reunião para o dia 30 de Janeiro 2016, no congresso da SPEDM no Hotel Vila Galé em Coimbra – horário a definir mediante o programa do congresso.
- Logótipo do Grupo de estudos – foi decidido entregar a elaboração do logótipo a empresa de Design e apresentar as propostas na próxima reunião.
- Livro de protocolos de Endocrinologia e Gravidez – foi decidido que deverão ser elaborados os capítulos para apresentação ediscussão na próxima reunião do GE; estrutura dos capítulos: introdução (breve), pré-conceção, gravidez, parto (protocolos nos casos em que se aplique) e pós-parto; distribuição dos capítulos:
 - Hipertiroidismo: Maria CarloseCatarina Matos
 - Hipotiroidismo: Maria CarloseCatarina Matos
 - Doença nodular da tiroide: Joana Vilaverde

- Carcinoma da tiroide: António Garrão
- Prolactinomas: Sónia Pratas
- Síndrome de Cushing: Joana Mesquita
- Acromegalia: Sandra Belo
- Pan-hipopituitarismo: Maria Lopes Pereira
- Diabetes Insípida e Gravidez: Marta Alves
- Insuficiência Suprarrenal: Sandra Paiva
- Hiperplasias da Suprarrenal: Luisa Ruas
- Alterações do metabolismo do cálcio: Maria João Oliveira
- Síndrome de Ovário Poliquístico: Sara Monteiro
- Obesidade e gravidez: Ricardo Rangel
- Cirurgia Bariátrica e Gravidez: Joana Queirós

- d) Apresentação e discussão de 2 casos clínicos de Endocrinologia e Gravidez auto-propostos:
 - Síndrome de ovário poliquístico: Ricardo Rangel
 - DÇ de Graves e Hipertirodismo Fetal: Joana Queirós
- e) Terapêutica de suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez – discussão das dificuldades e dúvidas em relação ao tema, partilha de experiências na prática clínica.

Joana Queirós
Coordenadora do GEEG

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Hipófise (GEH) da SPEDM – Ano 2015



O Grupo de Estudo da Hipófise (GEH) durante este ano teve, tal como nos anos anteriores, como objetivo não só a apresentação de temas teóricos e casos clínicos de maior dificuldade ou didáticos como também a discussão e implementação de assuntos inerentes ao Grupo.

O Grupo organizou duas reuniões, a reunião da primavera em 11 de abril e a reunião de outono em 10 de outubro.

A. Assuntos inerentes ao GEH

- 1. Base de dados dos tumores da hipófise:** Os Colegas Sequeira Duarte e Davide Carvalho, foram designados para selecionarem os campos a preencher para as bases dos diferentes tumores que foram discutidos no âmbito do Grupo. A apresentação final, cuja construção foi finalizada pelo Colega Sequeira Duarte, foi apresentada ao Grupo para posterior distribuição a todos os elementos pela coordenação.
- 2. Espaço do GEH na página da SPEDM:** O conteúdo atual do espaço do GEH na página da SPEDM foi dinamizado pela Coordenadora e pela Colega Mariana Martinho. Foram feitas inovações de itens e algumas correções e sugestões em relação aos itens já existentes. Ficou decidido que a atualização e manutenção do espaço da página ficavam a cargo da SPEDM, pelo Sr. Luís Pais.
- 3. Textos de apoio e publicações:** Foram analisados os antigos textos de apoio aos doentes (publicados na página) no sentido de serem atualizados. Alguns dos autores iniciais já não pertencentes ao grupo foram substituídos por voluntários para os rever. Na sequência de uma sugestão, por via eletrónica, de um visitante da página, no sentido de que o tema da hiponatremia fosse também abordado, foi decidido incluir um texto sobre este tema.
 - Foram revistos e apresentados em reunião do Grupo e publicados na página os seguintes textos:
 - Diabetes insípida, Olinda Marques
 - Hipopituitarismo, Isabel Torres
 - Hiponatremia, Maria Manuel Costa e Davide Carvalho
- 4. Mês da Hipófise:** Foi sugerido estabelecer e tentar implementar um Mês da Hipófise, que poderia ser o mês de Outubro.
- 5. Tumores da Hipófise Hereditários:** foi decidido que deveriam ser levantados os processos clínicos dos doentes, preencher os seus dados clínicos na base elaborado pelo Grupo, para avaliação posterior da forma de proceder para a realização do estudo genético. Por sugestão do Colega Manuel Lemos, ficou ainda decidido que se deveriam acrescentar, à base de dados dos tumores hereditários, os casos clínicos aparentemente esporádicos mas com critérios de eventuais tumores familiares. Nesse sentido a Colega Raquel Martins completou a base já existente.

6. ECE 2017, Lisboa: Foi dada informação, pela Coordenadora do Grupo, da existência de um tema apontado para o ECE (Lisboa 2017) – o dos 'Tumores Agressivos da Hipófise', no contexto do Specific Interest Group) SIG on Aggressive Pituitary Tumors.

Com esse ponto de partida, foi sugerido que houvesse um esforço no sentido de reunir a casuística deste tipo de tumores de cada Centro, procurando eventualmente a apresentação de um trabalho conjunto do GEH nesse evento.

7. Livro 100 Perguntas Chave nos Tumores da Hipófise: Foi dada informação do convite das Publicaciones Permanyer para a participação no projeto 100 Perguntas Chave nos Tumores da Hipófise recebido pela Colega Isabel Torres e encaminhado para a Coordenadora do Grupo, Leonor Gomes.

Foi decidido que seria adequado aceitar o convite, incluindo a participação de vários elementos do GEH na sua realização. Foi elencada uma lista de colegas que aceitaram colaborar, aguardando-se a confirmação da realização pela editora para distribuir os temas e iniciar o trabalho. Os 10 capítulos para as 100 perguntas (10 perguntas por cada capítulo) sugeridos foram: 1. Conceito, epidemiologia e classificação; 2. Acromegalia; 3. Doença de Cushing; 4. Tirotrofinoma; 5. Prolactinoma; 6. Tumores clinicamente não funcionantes; 7. Incidentaloma; 8. Hipopituitarismo; 9. Cirurgia; 10. Radioterapia.

8. Novos membros do GEH: Foram admitidos os seguintes membros: Cláudia Amaral (Endocrinologia, CHP-HSA); Maria Manuel Costa (Endocrinologia, CHS); Nelson Cunha (Endocrinologia, CHUC-HUC), e Francisco Belo (Neurocirurgia, CHUC-HUC).

B. Reuniões científicas abertas a Colegas exteriores ao GEH

1. Reunião da Primavera (Figueira da Foz, em 11 de abril) com o seguinte programa científico:

Participação dos hospitais previamente nomeados

- Moderadores:* Fátima Borges, Eduardo Barreiros, Olinda Marques
- Craniofaringeoma: atualizações. Daniela Guelho, Isabel Paiva, Leonor Gomes, Francisco Carrilho (CHUC)
 - Diabetes insípida pós-operatória. Ricardo Fonseca, João Sequeira Duarte (CHLO)

Conferência

Moderadores: Davide Carvalho, Josué Pereira

- Lesões da região selar: quando e como perspetivar a irradiação adjuvante. MB Cattoni (Serviço Neurocirurgia, Hospital de Santa Maria, Lisboa. Coordenadora do Centro Gamma Knife, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa)

Casos clínicos

Moderadores: Isabel Torres, Luísa Cortez

- Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. Pedro Carvalho, Eva Lau, Davide Carvalho
- Complexo de Carney: a hereditariedade como causa de adenoma hipofisário. Diana Martins, Leonor Gomes, Isabel Paiva, Carla Baptista, Daniela Guelho, Nuno Vicente, Diana Oliveira, Adriana Lages, Mara Ventura, Francisco Carrilho
- Doença de Cushing - Um Desafio Diagnóstico. Daniela Magalhães, Eduardo Vinha, Duarte Pignatelli, Davide Carvalho
- Macroprolactinoma: diagnóstico diferencial de síndrome depressiva. Rita Bettencourt Silva, Joana Queirós, Josué Pereira, Davide Carvalho
- Pegvisomant semanal: aumento da eficácia ou aumento da adesão à terapêutica? Maria Manuel Costa, Josué Pereira, Davide Carvalho

2. Reunião do Outono (Curia, em 10 de outubro) com o seguinte programa científico:

Casos clínicos

Moderador: Manuel Carlos Lemos

- Acromegalia: uma base de dados. Ana Margarida, Rui Almeida, Olinda Marques

- Lesões selares não adenomatosas. Vanessa Henriques, Joana Barreira, Joana Graça, Martinha Chorão, João Sequeira Duarte
- Diabetes insípida: manifestação frequente de um tumor raro. Caso clínico. Joana Oliveira, Paula Freitas, Muriel Ferreira, Joana Serra Caetano, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Carvalho, José Augusto Costa, Davide Carvalho, Alice Mirante
- Alterações da memória e lesão supra-selar. Maria Manuel Costa, Bruno Carvalho, Irene Bernardes, Lígia Castro, Davide Carvalho

A Coordenação, em nome do GEH, agradece às empresas farmacêuticas, Ipsen e Pfizer, o apoio prestado à realização das reuniões da Primavera e do Outono, respetivamente, contribuição indispensável ao sucesso dessas reuniões.

Finalmente o GEH agradece à Direção da SPEDM o incentivo e apoio que foram dados às atividades do Grupo ao longo do ano.

Leonor Gomes
Coordenadora do GEH

Relatório de actividades do Grupo de Estudos da Insulino-Resistência (GEIR) da SPEDM – Ano 2015

Coordenadora: Paula Freitas

Subcoordenadoras: Ana Cristina Santos e Mariana Monteiro

O GEIR - Grupo de Estudos da Insulino-resistência - é constituído por sócios da SPEDM, Endocrinologistas, Nutricionistas e Investigadores das ciências básicas com interesse na área da insulino-resistência.

Das actividades do GEIR destaca-se a Sétima Reunião de Outono, que se realizou no dia 28 de Novembro na Fundação Cupertino de Miranda, no Porto. Nesta reunião, a maioria dos moderadores e dos elementos do painel de discussão foram os membros do grupo. A Comissão Organizadora Local foi constituída pelos seguintes elementos: Ana Cristina Santos, Andreia Esteves-Pinto, Eva Lau, Joana Oliveira, Mariana Monteiro e Paula Freitas e a Comissão Científica: Ana Cristina Santos, Eva Lau, Joana Oliveira, Mariana Monteiro e Paula Freitas.

Este ano a reunião de Outono do GEIR teve como lema: Insulino-resistência – o que se tem investigado em Portugal?

A reunião constou de 6 sessões onde 16 palestrantes apresentaram o trabalho da sua investigação na área da insulino-resistência. Contou com 12 moderadores e 12 elementos dos painéis de discussão.

Este ano os temas abordados foram os seguintes:

- Sessão 1: **“GEIR Specific Research”**: “New theory on the causation of type 2 diabetes”; “Methods for metabolic profiling of NAFLD and prediabetes” e “Vitamina D e Síndrome metabólico”.
- Sessão 2: **“Insulino-resistência e Gravidez”**: “Gestational Diabetes and the New Screening Test’s Impact”; “Impact of Gestational

Diabetes Mellitus in the Maternal-to-Fetal Transport of Nutrients” e “Metformin Safety in the Management of Gestational Diabetes”.

- Sessão 3: **“Insulino-resistência e músculo”**: “Irisina e mionectina na regulação da Insulino-resistência” e “Irisin: A bright or a dark future?”
- Sessão 4: **“Insulino-resistência e Doença Cardiovascular”**: “Childhood obesity-related insulin resistance and early vascular injury”; “Insulin resistance, diastolic dysfunction and heart failure risk” e “Carotid body, insulin, and metabolic diseases: unravelling the links”.
- Sessão 5: **“Insulino-resistência e Actividade Física”**: “Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development”; “Objectively Measured Time Spent Sedentary Is Associated With Insulin Resistance” e “Physical activity and biological risk factors clustering in pediatric population”.
- Sessão 6: **“Insulino-resistência e Doenças Neurológicas”**: “Insulino-resistência: a ponte entre a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer” e “Insulino-resistência e resposta ao tratamento do AVC”.

De realçar, que muitos destes títulos estão em inglês porque os trabalhos destes investigadores portugueses foram publicados em revistas internacionais.

Contámos com uma assistência muito diversificada, existindo uma elevada interação e uma discussão produtiva com impacto na investigação básica e clínica. Inscreveram-se no site do GEIR/SPEDM 148 participantes. A inscrição era gratuita, no entanto, apenas passaram pelo secretariado 96 participantes.

Esta reunião tem o apoio da Merck Sharp & Dohme, NovoNordisk, Lilly, Merck Serono, Novartis, Bayer, Sanofi e Astrazeneca.

Como alguém um dia disse: “O mais importante do espectáculo da vida é saber a hora de sair de cena”. Ao fim de 5 anos como coordenadora do GEIR, achei que estava na hora de sair de cena. A próxima coordenadora é a Professora Doutora Mariana Monteiro.

Quero agradecer todo o apoio da actual direcção da SPEDM bem como da anterior, de todos os elementos do grupo, da indústria far-

macêutica, assim como de todos os colegas que ao longo dos últimos 5 anos participaram nas iniciativas do GEIR.

Desejo que o GEIR seja um marco na Investigação em Portugal.

Paula Freitas
Coordenadora do GEIR

Relatório de actividades do Grupo de Estudo do Laboratório de Endocrinologia (GE-LEND) da SPEDM – Ano 2015

Constituição do Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia:

Coordenadora: Dra. Deolinda Madureira (ge.laboratorio@gmail.com)

Secretários:

Dra. Conceição Godinho (mclopes@chlc.min-saude.pt)

Doutora Susana Prazeres (sprazer@ipolisboa.min-saude.pt)

Membros:

Dra. Isaura Rodrigues (imrodrigues@chlc.min-saude.pt)

Dra. Leonor Elias (lelias@chlo.min-saude.pt)

Dr. Frederico Cerveira (frederico.cerveira@hdaveiro.min-saude.pt)

Dr. Jorge Pinheiro (Jorge.pinheiro@chlp.min-saude.pt)

Prof. Tiago Guimarães (jtguimar@med.up.pt)

Dr. Nuno Cunha (nfcunha@gmail.com)

Dra. Branca Cavaco (bcavaco@ipolisboa.min-saude.pt)

Dra. Paula Soares (psoares@ipatimup.pt)

Dra. Ana Luísa Silva (silva.r.analuisa@gmail.com)

Dra. Rita Domingues (rdomingues@ipolisboa.min-saude.pt)

Dr. Hugo Prazeres

Dr. José Carlos Pedroso

Relatório de actividades

No decurso do ano 2015, o Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia desenvolveu os seguintes projectos:

1. Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa.
2. Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia.
3. Avaliação da necessidade de efectuar uma extracção prévia ao doseamento de cortisol urinário.
4. Reuniões do Grupo de Estudo.
5. Participação em Reuniões Científicas.

Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa (em colaboração com o GODOM)

Foi concluída a 2ª fase do estudo com a colheita de amostras correspondente à época de Inverno e o tratamento estatístico dos resultados. Os resultados deste estudo deram origem à apresentação do seguinte trabalho, apresentado no 21st IFCC - EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (21-25 June).

Comparison of three immunoassays for the determination of vitamin D and its impact on the classification status of vitamin D. Go-

dingho Conceição*; Rodrigues Isaura*; Madureira Deolinda**; Prazeres Susana**; Barbosa Ana Paula***; Mascarenhas Mário Rui***

*Department of Clinical Pathology, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisbon Portugal, member of GelEnd SPEDM; **Department of Clinical Pathology, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisbon Portugal member of GelEnd SPEDM; ***Department of Endocrinology, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon Portugal, member of GODOM SPEDM

Vão ainda ser apresentados duas comunicações orais no Congresso Português de Endocrinologia de 2016:

- Pontos de corte ou valores de referência de 25-Hidroxivitamina D?
- Estudo Comparativo de três imunoensaios para determinação da vitamina D e seu impacto na classificação do status da vitamina D

Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia

Continua disponível na área dos sócios do site da SPEDM a informação sobre o diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia.

Na preparação desta informação participaram os elementos da área do diagnóstico molecular do IPO-Lisboa, IPO-Coimbra e IPATIMUP: Doutora Branca Cavaco, Doutora Maria João Bugalho, Doutor Valeriano Leite, Drª. Rita Domingues e Doutora Ana Luísa Silva (IPO-Lisboa), Doutor Hugo Prazeres (IPO-Coimbra) e Doutora Paula Soares (IPATIMUP, Porto).

Avaliação da interferência dos metabolitos urinários no doseamento do Cortisol livre na urina

Foi iniciado um estudo piloto com 24 amostras de urina (12 submetidas a extração prévia com solvente orgânico e as restantes analisadas diretamente). No final serão avaliados os resultados obtidos por três métodos de doseamento.

Reuniões do Grupo de Estudos

Reunião do GE-LEND em 23 de janeiro de 2015, no Funchal (no decurso do XVI Congresso Português de Endocrinologia).

Participação em reuniões científicas

- Vitamina D: Panorama Nacional. D. Madureira, S. Prazeres, M.I. Carvalho, F. Cerveira, G. Belo, P. Silva, H. Proença, C. Godinho, I. Rodrigues, J.C. Oliveira, J. Pedroso, T. Vaz, M. Almeida, T. Guima-

- rões. Painel de Peritos do XVI Congresso Português de Endocrinologia (22-25 janeiro 2015, Funchal).
- Apresentação da atividade do Grupo de Estudos de Laboratório em Endocrinologia (GE-LEND). Deolinda Madureira. 7ª Reunião Científica da Sociedade Portuguesa de Química Clínica, Genética e Medicina Laboratorial (17 e 18 abril 2015, Braga).
 - A determinação laboratorial do Cortisol. Conceição Godinho. 7ª Reunião Científica da Sociedade Portuguesa de Química Clínica, Genética e Medicina Laboratorial (17 e 18 abril 2015, Braga).

- Métodos ultrasensíveis no doseamento da tiroglobulina e interferência dos AC anti-tiroglobulina. Deolinda Madureira. Simpósio de Patologia da Tireoide (1 e 2 dezembro 2015, Hospital da Luz).

Deolinda Madureira
Coordenadora do GE-LEND

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da SPEDM – Ano 2015

Durante o ano de 2015, os elementos do Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) foram convocados pelo secretariado e reuniram-se por diversas vezes. O tema principal de análise foi o estudo que envolve o doseamento da vitamina D numa população de jovens adultos de nacionalidade portuguesa.

Essas reuniões foram efectuadas em conjunto com membros do Grupo de Estudos do Laboratório da SPEDM (GELEND), tendo sido preparada a estratégia funcional para a continuação do estudo sobre os níveis da Vitamina D, residentes na região da grande Lisboa.

Alguns membros do GODOM participaram activamente no Forum D, em Coimbra no mês de Outubro de 2015, com organização do Serviço de Reumatologia do CHUC, sob a responsabilidade do Sr. Professor Doutor José António Pereira da Silva.

Estudo sobre os níveis da Vitamina D numa População de Portugueses

Elementos do GODOM e do GELEND da SPEDM realizaram várias reuniões para a organização da parte logística funcional e final do estudo, com as colheitas a serem realizadas, durante o inverno, nas instalações da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) e do Hospital de Santa Maria (HSM)-CHLN, EPE, a aquisição

de material, do pessoal contratado para as colheitas dos produtos biológicos, do pessoal a estar presente para o preenchimento dos inquéritos, etc.

Os elementos desses grupos de estudo da SPEDM também se reuniram com vista à preparação dos dados a serem trabalhados posteriormente pela estatística e, ainda, com um colega especializado nesta área para a avaliação, em conjunto, dos dados obtidos.

Estes dados foram trabalhados e apresentados em Congresso por colega do GELEND em Paris e alguns desses resultados foram enviados, já como resumos, para serem submetidos à Comissão Científica do Congresso da SPEDM a realizar em Janeiro de 2016 em Coimbra, da autoria dos elementos do GELEND e do GODOM.

FRAX

Os elementos do GODOM foram contactados por colegas do Serviço de Reumatologia de Coimbra para a participação em Reunião com representantes de outras Sociedades Científicas na validação da ferramenta FRAX para o nosso país e desenhada por peritos da OMS.

Mário Rui Mascarenhas
Coordenador do GODOM

Relatório de actividades do Grupo de Estudo dos Tumores da Supra-Renal (GET-SR) da SPEDM – Ano 2015

Coordenadora: Dra. Maria Lopes Pereira

Secretários:

Dr. Helder Simões

Dra. Inês Sapinho

O Grupo de Estudo dos Tumores da Supra-renal (GET-SR) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) aumentou o número de membros, incluindo sócios da SPEDM do Grupo de Estudo de Cirurgia Endócrina, parceiros indispensáveis para o sucesso do tratamento desta patologia.

O GET-SR desenvolveu ao longo do ano de 2015 várias atividades, nomeadamente:

1. Organizou a 2ª Reunião do GET-SR, aberta a todos os membros da SPEDM, em Coimbra, no dia 30 de Maio, com apresentação de casos clínicos e a Conferência sobre “Diagnóstico genético do doente com Paraganglioma/Feocromocitoma”, realizada pela Dra. Rita Domingues, da Unidade de Investigação em Patobiologia Molecular do IPO de Lisboa.

2. Colaborou na elaboração do Cartão de Emergência para os doentes com insuficiência adrenal, de acordo com as normas da Sociedade Europeia de Endocrinologia, disponível para impressão no portal da SPEDM, na homepage e na página do GET-SR.
3. Elaborou textos de informação para os doentes, disponíveis na página do GET-SR do portal da SPEDM, sobre várias patologias da supra-renal: informação geral sobre os tumores das glândulas supra-renais, adenomas secretores de cortisol, feocromocitomas, hiperaldosteronismo primário, carcinoma da SR, metástases, outros tumores e lesões não funcionantes, tratamento dos tumores das GSR e Doença de Addison. Os textos foram elaborados por vários membros do Grupo e o Dr. Pedro Marques foi o elemento de ligação responsável pela sua publicação na página do GET-SR.
4. Realizou o primeiro estudo multicêntrico nacional sobre hiperaldosteronismo primário. Este trabalho envolveu 9 hospitais, nomeadamente Hospital de Braga, Hospital Garcia de Orta, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Centro Hospitalar São João, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital das Forças Armadas, Hospital

de Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Os resultados serão apresentados no Congresso Português de Endocrinologia 2016.

O GET-SR pretende em 2016 realizar outros estudos multicêntricos relativos a outras patologias da supra-renal, de modo a permitir registos que traduzam a realidade nacional.

O GET-SR agradece o apoio e o incentivo da SPEDM em todos os projetos desenvolvidos.

Maria Lopes Pereira
Coordenadora do GET-SR

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Tiróide (GET) da SPEDM – Ano 2015

O Grupo de Estudo da Tiroide (GET) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) tem como missão a divulgação, a formação, a elaboração de diretrizes clínicas/protocolos/recomendações e a investigação na área da Tireoidologia, assim como a promoção de parcerias com outros Grupos de Estudo da SPEDM, com sociedades científicas afins nacionais e internacionais e com outras organizações científicas.

O GET integra atualmente 47 membros, representativos de toda a realidade nacional e incluindo profissionais da área médica (Endocrinologia, Cirurgia, Medicina Nuclear e Nutrição) e das ciências básicas.

O GET tem colaborado regularmente com a Direção da SPEDM em todas as suas atividades no âmbito da Tireoidologia, nomeadamente no Congresso Português de Endocrinologia.

O GET participou no Congresso Português de Endocrinologia 2015/66ª Reunião Anual da SPEDM que decorreu no Funchal, Madeira, de 22 a 25 de Janeiro de 2015 com a colaboração na comissão de seleção de comunicações submetidas sobre tiroide, na organização e realização de Curso Pré-Congresso de Ecografia e Citologia da Tiroide e na organização e participação no Painel de Peritos sobre tiroide. O Curso de Ecografia e Citologia da Tiroide, aberto a 15 participantes, decorreu no dia 22 de Janeiro de 2015 com uma carga horária de 4.5 horas, com um módulo teórico e um módulo prático e foi coordenado por Luís Raposo, Ana Paula Marques, Maria João Oliveira, Cristina Ribeiro e Cláudia Freitas. O módulo teórico incluiu os temas: princípios físicos da ecografia (Ana Paula Marques), anatomia da tiroide e ecografia da tiroide normal (Maria João Oliveira) e patologia tiroideia (Cláudia Freitas). O painel de peritos sobre tiroide que decorreu no dia 24 de Janeiro de 2015 foi moderado por Luís Raposo e Maria João Oliveira e contou com um painel de discussão constituído por Manuel Sobrinho Simões, Fernando Rodrigues, Luís Matos Lima e Deolinda Madureira.

O GET realiza regularmente reuniões científicas. Durante o ano de 2015 foram realizadas duas reuniões do GET: reuniões de Primavera e de Outono.

A Reunião de Primavera do GET realizada em parceria com o Instituto de Patologia e Imunologia Molecular e Celular da Universidade do Porto (IPATIMUP) decorreu em Coimbra no dia 9 de Maio de 2015 e incluiu vários temas: terapêutica ablativa com doses baixas versus altas de iodo radioativo e suas indicações (António Garrão); tireoglobulina estimulada versus tireoglobulina de 2ª geração sob supressão na avaliação após cirurgia/possíveis estratégias na utilização da tireoglobulina de 2ª geração (Fernando Rodrigues/Ricardo Fonseca/Nuno Cunha); cancro da tiroide de origem folicular – abordagem da persistência/recorrência da doença (Luís Matos Lima); painel sobre citologia indeterminada da tiroide (Teresina Amaro/Miguel Melo/João Capela); bócio multinodular na infância (Rui Batista).

A Reunião de Outono do GET sobre o tema “inflamação e tiroide”, foi realizada no Porto no dia 5 de Dezembro de 2015, em parceria com IPATIMUP e contou com a participação do Prof. Dr. Jose Manuel

Cameselle Teijeiro (Professor da área de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e Odontologia da Universidade de Santiago de Compostela). Nesta reunião foram abordados os seguintes assuntos: Imunologia e tiroide (Fernando Rodrigues); Iodo e doença inflamatória da tiroide (Teresa Pereira); Hipotiroidismo – individualização e particularização da terapêutica (Teresa Azevedo); Citologia de lesões inflamatórias da tiroide – pitfalls (Catarina Eloy); Inflamação e cancro (José Carlos Machado); Tiroidite autoimune associada a IgG4 (Jose Manuel Cameselle Teijeiro/Henrique Vara Luís).

O GET agradece o apoio, sempre entusiástico, do Prof. Dr. Manuel Sobrinho Simões e da Prof. Dra. Paula Soares e restantes colaboradores do IPATIMUP nas atividades do GET e o elevado contributo para o nível científico das mesmas.

O apoio da indústria farmacêutica tem sido essencial para a realização das reuniões do GET nos moldes atuais. Fica o nosso agradecimento especial à empresa Merck Portugal.

O GET envolveu-se em vários projetos de investigação ao longo do ano 2015. Em parceria com Prof. Dr. Nuno Lunet e colaboradores do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP) foi concretizado um estudo sobre a incidência e a mortalidade por cancro da tiroide em Portugal, que foi aceite para publicação pelo “European Journal of Cancer Prevention”, órgão oficial da “European Cancer Prevention Organization”: Luís Raposo, Samantha Morais, Maria João Oliveira, Ana Paula Marques, Maria José Bento, Nuno Lunet. “Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Portugal”. Em parceria com IPATIMUP e Doutor John Griffith Jones do Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (CNC) encontra-se em curso trabalho intitulado “Análise metabólica por espectroscopia de ressonância magnética de amostras histológicas de tecido tiroideu normal e patológico (hiperplasia folicular, adenoma folicular e carcinoma papilar)”; este estudo é coordenado por Luís Raposo (GET) e Paula Soares (IPATIMUP). O projeto “Função tiroideia, autoimunidade tiroideia e eventuais associações com a Síndrome Metabólica e suas componentes” tendo como base uma amostra representativa da população portuguesa do estudo PORMETS encontra-se em curso; este estudo tem o apoio do Grupo de Estudo da Insulino-Resistência (GEIR), do ISPUP e da SPEDM e é coordenado por Luís Raposo (GET/GEIR) e Ana Cristina Santos (ISPUP). Encontra-se em fase preparatória um projeto para a criação de ferramenta de inquérito alimentar sobre o aporte iodado de crianças em idade escolar e posterior aplicação e correlação com iodúria; este estudo tem o apoio da SPEDM e é coordenado por Maria João Oliveira, Ana Paula Marques e Luís Raposo.

O GET para além da sua vontade em aprofundar as suas atuais parcerias com IPATIMUP, ISPUP e CNC, pretende alarga-las a outras organizações científicas e contribuir cada vez mais para um maior envolvimento de todos os seus membros e colaboradores na produção científica nacional na área da Tireoidologia.

A criação de uma base de dados de cancro da tiroide é um desejo antigo do GET. Apesar de todo o apoio dado pela Direção da SPEDM

tal não foi ainda possível. Ainda assim, o GET continuará a empenhar-se nesse objetivo sob a orientação de Fernando Rodrigues.

Em 16 de Junho de 2015 foi atualizada a Norma 19/2013 da Direção-Geral da Saúde intitulada “Abordagem diagnóstica do nódulo da tiroide em idade pediátrica e no adulto”. Integraram o comité científico vários membros do GET: Luís Raposo (coordenação científica), Fernando Rodrigues, João Capela Costa e Lucília Salgado.

O GET tem colaborado regularmente com a Associação dos Doentes da Tiroide (ADTI) nas comemorações do dia mundial da tiroide (25 de Maio) e da Semana Internacional da Tiroide. Em 2015 o GET colaborou em evento de sensibilização para as doenças da tiroide realizado na cidade do Porto. O tema da Semana Internacional da Tiroide em 2016 será “Doenças da tiroide na criança”.

O website do GET (www.spedm-tiroide.org) tem sido regularmente atualizado. Mesmo assim, muito há ainda a fazer para o melhorar.

O GET tem contribuído regularmente para a formação dos endocrinologistas na área da imagiologia clínica através da organização

de cursos de ecografia e citologia da tiroide. Este contributo ganha nova dimensão na sequência da atualização do programa de formação da especialidade de Endocrinologia/Nutrição regulamentado por Portaria N.º 1/2014, DR, 1ª Série N.º 1 de 2 de Janeiro de 2014. O GET pretende manter o esforço de formação em ecografia e citologia e acrescentar em breve a formação na técnica de injeção percutânea de etanol em nódulos da tiroide. A técnica de termoablação de nódulos da tiroide, será também alvo, em breve, de curso teórico sobre as suas indicações.

Esperamos poder continuar a dar um contributo cada vez maior para a Tiroidologia nacional e convidamos todos os membros da SPEDM com especial interesse nesta área do conhecimento a juntar-se a nós.

Luís Raposo
Coordenador do GET

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Tumores Neuroendócrinos (GE-TNE) da SPEDM – Ano 2015



Coordenadora: Dra. Ana Paula Santos (Endocrinologia, IPO do Porto)

Secretários: Prof. Dra. Maria João Bugalho (Endocrinologia, IPO de Lisboa) e Prof. Dr. José Manuel Lopes (Anatomia Patológica, HSJ/IPA-TIMUP)

Terminado o Estudo Transversal de Caracterização das Neoplasias Neuroendócrinas em Portugal (Estudo TNE-ETC), o objetivo principal do GE-TNE para 2015, foi a divulgação e publicação do Estudo. Nesse sentido, e paralelamente à preparação do artigo para publicação, o estudo foi divulgado em eventos científicos de Endocrinologia e Oncologia, a saber: Congresso Nacional de Endocrinologia 2015 em janeiro, integrado numa Joint Meeting entre a SPEDM e a SEEN e Simpósio Nacional da Sociedade Portuguesa de Oncologia, em Novembro, integrado num Simpósio Satélite sobre TNE, patrocinado pela IPSEN Portugal. A propósito deste estudo, foram também apresentados dois cartazes em congressos internacionais:

- Preliminary Results on the Diagnosis of NETs in Portugal – the Cross-Sectional TNE-ETC Survey. Santos AP; Bugalho MJ, Lopes JM, Claro I; Sanches AC; Gomes L; Fernandes I, Catarino AL, Preto J, Pereira B, Marques AP, Rodrigues F, Catarino AL, Amaral C, Rocha G, Mellidez JC, Simões H e Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos (GE-TNE) da SPEDM. 12th Annual ENETS Conference, Barcelona, Março 2015
- Results on the Treatment of NETs in Portugal: The Cross-Sectional TNE-ETC Survey. Santos AP; Lopes JM, Bugalho MJ, Claro I; Sanches AC; Gomes L; Fernandes I, Catarino AL, Preto J, Pereira B, Marques AP, Rodrigues F, Amaral C Rocha G, Mellidez JC, Simões H and Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos (GE-TNE) da SPEDM. 2º Congresso luso-Brasileiro de Oncologia. Lisboa, Maio 2015-12-10.

O GE-TNE realizou ainda em 2015 as seguintes atividades:

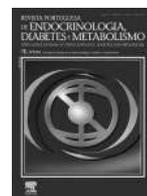
1. Organização de 1 reunião interna do Grupo a 6 de maio, no Porto.
2. Participação da Dra. Ana Paula Santos, na reunião do ENETS European Neuroendocrine Tumor Registry (RENETS) meeting, aquando da 12th Annual ENETS Conference no dia 11 de março, em Barcelona, Espanha.
3. Patrocínio Científico do evento “Comédia por uma causa séria”, no Dia Mundial do Cancro, a 1 de novembro em Lisboa, organizado pela Pfizer Oncology em parceria com várias entidades, entre as quais o GE-TNE. Os donativos reverteram a favor da Liga Portuguesa contra o Cancro.
4. Patrocínio Científico do Simpósio Nacional da SPO dedicado aos Jovens na Oncologia que decorreu em Monte Real, 20-21 de novembro.
5. Patrocínio Científico da reunião de Consensus no Tratamento de Doentes com Tumores Neuroendócrinos, organizado pela Novartis Oncology na qual participaram a Dra. Ana Paula Santos (coordenadora, em colaboração com o Prof. Dr. Luís Costa, oncologista, CHLN; o Prof. Dr. José Manuel Lopes, anatomopatologista, CHSJ/IPATIMUP e a Dra. Anabela Barros, internista, CHUC) e na qual compareceram as Dras. Ana Cristina Sanches (cirurgia oncológica, IPO-Porto), Inês Lucena Sampaio (Medicina Nuclear, IPO-Porto) e Cristina Sarmiento (oncologia, CHSJ) como membros do GE-TNE. Esta reunião decorreu em Monte Real, a 21 de novembro, estando o documento de consenso em fase de elaboração.
6. Preparação do 4º NETWORK de TNE a realizar no início do próximo ano em Coimbra com o objetivo de sensibilizar a MGF para o diagnóstico precoce destes tumores.

Ana Paula Santos
Coordenadora do GE-TNE



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Índice de autores

- Abreu, S., 110
 Afonso, A., 115, 122, 130
 Agapito, A., 75, 97, 112, 115, 135, 140
 Almeida, M., 120
 Almeida, R., 86, 92, 94, 96, 101, 112, 140
 Almeida Ferreira, M., 122
 Almeida Santos, T., 80, 136
 Alpendre, J., 130
 Alves, F., 94
 Alves, M., 81, 89
 Alves, V., 92
 Amado, A., 73, 92, 132, 133, 136, 140
 Amaral, C., 92, 136, 140
 Amaral, S., 126
 André, S., 77
 António, C., 141
 Antunes, M., 106
 Antunes, D., 119
 Aragüés, J.M., 98, 118
 Aral, M., 116
 Arriaga, C., 86
 Arteiro, C., 108
 Aveiro, L., 86
 Azevedo, P., 107
 Azevedo, T., 78, 89
- Bacelar, C., 82, 96, 136
 Balsa, A.M., 78, 82, 89
 Balsa, M., 115, 128
 Baptista, C., 81, 93, 98
 Baptista, N., 88
 Barata Moura, R., 97
 Bárbara, C., 107
 Barbosa, A.P., 83, 84, 85, 100
 Barbosa, D., 84, 91, 130
 Barbosa, M., 102
 Barreiros, C., 87, 108, 126
 Barreiros, E., 98
 Barreiros, L., 98
 Barrias, C., 90
 Barros, L., 80, 81, 83, 87, 95, 136, 141
 Barros, R., 129
 Bastos, M., 73, 80, 81, 118
 Bateira, P., 77
- Batista, N., 86
 Batista, R., 75
 Bello, C., 87, 90, 99, 108, 121, 126, 139, 142
 Belo, S., 72, 76, 88, 99, 110, 119, 126, 138, 139
 Bernardo, M., 142
 Bertão, M., 96
 Bettencourt, R., 135
 Bettencourt-Silva, R., 99, 103, 107, 111, 113, 120, 138, 139
 Bicho, M., 84, 93, 142
 Bigotte Vieira, M., 123
 Birnbaum, H.G., 104
 Boatini, M., 97
 Boavida, J.M., 87
 Borges, F., 73, 77, 82, 86, 92, 132, 133, 136
 Borges, T., 82
 Bouça, B., 127
 Bouça Machado, T., 128
 Bral, T., 105, 106
 Braz Nogueira, J., 71
 Brito, J., 135
 Bueno Ferreira, L., 71
 Bugalho, M.J., 72, 74, 77, 123, 124, 131, 134
- Cabreira, V., 116
 Cabrera, R.A., 127
 Cadime, A.T., 97
 Cao, D., 104
 Capela, J., 116
 Capela Costa, J., 128
 Capitão, A.R., 86
 Capitão, R., 87, 89, 90, 99, 108, 121, 126, 128, 130, 139, 142
 Cardoso, H., 86, 87
 Cardoso, L., 73, 79, 83, 88, 91, 95, 97, 115, 118, 120, 128, 138, 141
 Cardoso, L.M., 81, 93, 98
 Cardoso, M.H., 82
 Cardoso, R., 86, 88
 Carrilho, F., 73, 79, 80, 81, 83, 88, 91, 93, 95, 97, 98, 115, 118, 120, 128, 136, 138, 141
 Carvalho, A., 77, 82, 96, 135
- Carvalho, D., 72, 73, 76, 78, 83, 88, 89, 98, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 110, 111, 113, 119, 120, 127, 131, 134, 138, 139
 Carvalho, G., 81
 Carvalho, I., 124
 Carvalho, M.R., 83, 87, 98, 118, 120
 Cascais Costa, J., 110
 Castanheira, J., 94
 Castedo, J.L., 72, 76, 110, 119
 Castedo, S., 100
 Castro, L., 111
 Castro Fonseca, R., 101
 Castro Oliveira, S., 138, 139
 Cavaco, B., 114
 Cavadas, C., 139
 Cid, M.O., 104
 Coelho, C., 122, 130, 132
 Coelho, F., 127
 Coelho, J., 134
 Coelho, M., 75
 Coelho, R., 106
 Coelho Gomes, A., 83, 84, 87, 98, 118, 120
 Conde, P., 124
 Cordeiro, M.C., 92, 101, 114, 117, 125, 133
 Correia, F., 138, 139
 Cortesão, P., 80, 136
 Cortez, L., 75, 115
 Costa, A., 108
 Costa, C., 127
 Costa, D., 94
 Costa, F., 136
 Costa, G., 79
 Costa, M.M., 72, 76, 83, 99, 107, 110, 119, 138, 139
 Costa, M.M.I., 99
 Costa, M. Manuel, 103
 Costa e Silva, N., 88
 Costa Gomes, D., 135
 Costa Maia, J., 116, 128
 Couceiro, R., 105, 106
 Coutinho, E., 91
 Coutinho, J.M., 135
 Couto, D., 80
 Couto, J., 75, 97, 126
 Couto de Carvalho, A., 77
- Crespo, A., 135
 Crisóstomo, J., 90, 102
 Cristino, M., 71
 Cunha, F., 83, 103, 134, 138, 139
 Cunha, F.M., 98
 Cunha, N., 75, 126
- da Costa, M., 81
 da Silva Dinis, J., 135
 da Silva-Vieira, M., 79, 114, 125, 140
 Dantas, R., 78, 89
 de Carvalho, A., 103
 de Castro, J., 132
 de Sousa Lages, A., 88, 95, 118
 Delgado, L., 78, 127, 131
 DeLozier, A.M., 104
 di Sarno, A., 123
 Dias, C., 78, 108, 127, 131
 Dias, E., 110
 Dias, J., 134
 Dias Pereira, B., 114, 117
 Dinis, I., 86, 88
 Dinis-Ribeiro, M., 105, 106
 Diniz, I., 87
 do Carmo, I., 93
 do Vale, S., 74, 93, 109, 113, 117, 121, 133, 137
 Domingues, A.L., 73
 Domingues, M., 88
 Domingues, R., 72, 93, 114, 134
 Domingues, S., 116
 Donato, S., 109
 Dores, J., 82, 86
 Duan, R., 104
 Duarte, H., 94, 102, 134
 Duarte, J., 101
 Duarte, N., 83
- Eloy, C., 71, 75
 Escera, C., 93
 Espírito Santo, R., 72, 74, 77, 86, 123, 124, 129
 Esteves, C., 78, 89, 102, 106, 107, 108, 127, 131, 138, 139

- Fabien, N., 79, 114
 Faria, C., 71, 84, 91, 114, 123, 129
 Faustino, A., 125, 133
 Faustino, P., 100
 Fernandes, A., 81
 Fernandes, G., 134
 Fernandes, N., 117
 Fernandes, O., 100
 Fernandes, S., 103, 117
 Fernandes, V., 94, 100
 Ferrão, H., 97
 Ferreira, L., 75
 Ferreira, F., 98, 118, 120
 Ferreira, J., 100, 106
 Ferreira, L., 82, 92, 140
 Ferreira, M., 110, 136
 Ferreira, P.A., 128
 Ferreira, R., 87, 90, 99, 124
 Ferreira, T.C., 124
 Ferro, F., 107
 Fialho, J., 75
 Figueiredo, A., 75
 Figueiredo, J., 141
 Fitas, A.L., 80
 Fonseca, R., 75
 Fonseca, F., 97, 112, 135
 Fonseca, L., 81, 141
 Fonseca, R., 126, 130, 139
 Font, A.P., 93
 Freitas, C., 73, 77, 132, 133
 Freitas, D., 141
 Freitas, J., 126
 Freitas, P., 83, 88, 99, 103, 107, 111, 120, 138, 139
- Gago, J., 131
 Gaibino, N., 123, 135
 Galaio, L., 85
 Galhardo, J., 80
 Garrão, A., 79, 104
 Garrido, S., 73, 77, 92, 102, 132, 136, 140
 Gaspar, A., 104
 Gaspar, I., 137
 Gentilella, R., 104, 105
 Giestas, A., 122
 Gil, A., 142
 Gimba, E., 71
 Godinho, C., 84, 85, 129
 Godinho de Matos, L., 119
 Godinho Matos, M.L., 135
 Gomes, A.C., 118
 Gomes, A.L., 102
 Gomes, A.M., 116
 Gomes, A.R., 123
 Gomes, L., 73, 95
 Gomes, M., 102
 Gonçalves, C.I., 90, 98
 Gonçalves, D., 94
 Gonçalves, J., 109, 119, 137
 Gonçalves Ferreira, A., 114, 117
 Gonzalez, F., 116
 Goulart, I., 71
- Gouveia, C., 90, 139
 Gouveia, I., 108
 Gouveia, P., 110
 Greenfield, H., 127
 Grossman, A., 134
 Gruner, H., 106
 Grupo AMTCO, 138, 139
 Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal, 94
 Guelho, D., 73, 79, 81, 83, 88, 91, 93, 95, 97, 115, 118, 120, 128, 138, 141
 Guerra, A., 100
 Guerra, S., 83, 87, 107, 123
 Guerreiro Castro, S., 106
 Guimarães, J., 78, 89
 Guimarães, J.T., 85, 117
- Hadjiyianni, I., 104
 Henriques, R., 142
- Ivanova, J.I., 104
 Ivo, C., 132
 Ivo, M.C., 103
- Jácome de Castro, J., 103
 Joaquim, I., 87
 Jódar, E., 105
 Jorge, Z., 121
 Julião, M.J., 118
- Kabul, S., 104
 Kardos, A., 134
 Kay, T., 119
 King, S., 104
- La Fuente Carvalho, J., 96
 Lage, A., 73
 Lages, A., 79, 81, 91, 93, 95, 97, 98, 115, 120, 128, 138, 141
 Laires, M.J., 100
 Lau, E., 138, 139
 Leal, H., 139
 Leite, V., 79, 93, 114, 125, 127
 Lemos, M., 111, 114
 Lemos, M.C., 90, 91, 98
 Letra, L., 102
 Levy, P., 100
 Lima, B., 96
 Lima, M., 116
 Limbert, C., 80, 142
 Lopes, C., 107, 132
 Lopes, H., 80
 Lopes, J., 111
 Lopes, L., 80, 103, 119
 Lopes, P., 103
 Lopes Pereira, M., 81, 94, 100
 Lucena Sampaio, I., 102
 Luiz, H.V., 92, 94, 101
 Lyra, J., 71
- Macedo, D., 74, 80, 114, 127, 131, 134, 140
 Machado, C., 125
 Maciel, J., 134
 Madureira, D., 79, 84, 85
 Madureira, M., 105, 106
 Magalhães, D., 83, 99, 103, 107, 111, 120, 138, 139
 Magalhães, G., 106
 Magalhães, J., 119
 Maia, J.C., 108
 Manita, I., 92, 101, 117, 125, 133
 Manso, F., 81
 Marcelino, M., 103, 132
 Marques, A.P., 139
 Marques, B., 106
 Marques, H., 79, 104
 Marques, M., 97
 Marques, O., 81, 92, 101, 112, 121, 132, 141
 Marques, P., 72, 94, 123, 131, 140
 Marques, T., 129
 Marta, E., 138
 Martin Martins, J., 93
 Martinho, M., 120
 Martins, A., 100
 Martins, A.F., 74, 109, 113, 117, 121, 133, 137
 Martins, D., 73, 79, 81, 83, 88, 91, 93, 94, 95, 97, 98, 115, 118, 120, 128, 138, 141
 Martins, J.M., 74, 109, 113, 117, 121, 133, 137
 Martins, M., 142
 Martins, R., 75, 126
 Martins, R.G., 97
 Martins, T., 75, 97, 126
 Mascarenhas, M., 87, 91, 107, 114, 123, 129, 130
 Mascarenhas, M.R., 83, 84, 85, 118
 Matafome, P., 102
 Mateus, J., 103
 Matos, A., 142
 Matos, A.C., 92, 94, 101, 117, 130
 Matos, C., 122, 125, 133
 Matos Lima, L., 73, 76, 128
 Matta Coelho, C., 121, 141
 Medina, J.L., 76, 78, 127, 131
 Meireles, M., 96
 Meirinho, I., 126
 Melo, M., 73, 75, 95, 98, 120
 Mendes, M., 81
 Mendes Graça, L., 87
 Menezes Nunes, J., 103
 Miguéns, J., 91
 Miranda, A., 100
 Mirante, A., 86, 88
 Monge, J., 132
 Moniz, C., 108, 137
 Montalvão, P., 122, 134
 Monteiro, A.M., 92, 94, 101, 112, 132
 Monteiro, C., 100
- Monteiro, J., 83
 Monteiro, S., 72, 125
 Monteiro-Soares, M., 105, 106
 Montenegro, N., 107
 Morais, M., 116
 Moreira, A.P., 120
 Moreira, C., 109, 137
 Moreno, C., 93
 Morgado, A., 105, 106
 Mota, A., 105, 106
 Moura, M., 71
- Namora, G., 107
 Neves, C., 78, 86, 89, 94, 97, 106, 108, 112, 127, 131, 135
 Neves, I., 134
 Neves, J.S., 78, 127, 131, 138, 139
 Nicolay, C., 104, 105
 Nijjar, J., 82
 Nobre, E., 91, 98, 114, 129, 130
 Novo, P., 116
 Nunes da Silva, T., 92, 94, 101, 117
 Nunes e Silva, J., 73, 93, 103
- Oliveira, A., 123, 135
 Oliveira, C., 94
 Oliveira, D., 73, 79, 81, 83, 88, 91, 93, 95, 97, 98, 115, 118, 120, 128, 138, 141
 Oliveira, F., 86
 Oliveira, J., 88, 103, 119, 138, 139
 Oliveira, J.P., 103
 Oliveira, M., 108, 124, 128, 130, 139
 Oliveira, M.J., 72, 82, 102, 105, 106, 116, 125
 Oliveira, P., 88, 95, 118
 Oliveira, S., 83
 Oliveira, S.C., 78, 89, 108, 127, 131
 Opinião, A., 131
- Paiva, I., 91, 93, 95, 115
 Paiva, S., 73, 91, 97, 128, 138
 Paixão-Dias, V., 105, 106
 Palha, A., 75, 115
 Palma, I., 82
 Panarra, A., 106
 Paredes, S., 81
 Passos, D., 103
 Patrício, M., 102
 Pechtner, V., 104
 Pedroso Lima, J., 79
 Pereira, A., 90
 Pereira, C., 140
 Pereira, C.A., 110
 Pereira, J., 99, 111, 113
 Pereira, M., 78, 106, 108, 116, 127, 127
 Pereira, M.C., 80, 110

- Pereira, M.T., 73, 92, 132
 Pereira, T., 140
 Pereira da Silva, C., 105, 106
 Pérez-Nieves, M., 104
 Pestana, A., 71
 Pestana, A., 75
 Peyrot, M., 104
 Pichel, F., 86
 Pignatelli, D., 89, 111
 Pimenta, T., 76
 Pina, R., 80, 128
 Pinheiro, N., 122, 130
 Pinheiro, S., 81
 Pinheiro Torres, S., 105, 106
 Pinho, A., 128
 Pinto, L., 87
 Pinto, T., 116
 Pires Bicho, M., 100
 Portela, F., 95
 Porto, J., 103
 Portugal, J., 92, 94, 101, 114, 117, 125, 133
 Póvoa, A., 116
 Prazeres, H., 71
 Prazeres, S., 80, 84, 93, 131
 Prokop, J., 115, 140

 Queirós, J., 99, 107, 111, 113, 120, 138, 139
 Queirós, S., 88

 Raimundo, L., 92, 101, 117, 125
 Raposo, L., 85, 117
 Redondo, M.C., 108
 Rego, T., 97, 112, 135
 Reichert, A., 101
 Reis, D., 74, 109, 113, 117, 133, 137
 Resende, E., 102, 110
 Reviriego, J., 104, 105
 Ribeiro, C., 73
 Ribeiro, I., 92
 Ribeiro, J., 97
 Ribeiro, R., 105, 106

 Rocha, A., 75
 Rocha, G., 72, 102, 116
 Rodrigues, A., 110
 Rodrigues, D., 79, 81, 83, 95, 98, 115, 118, 120, 138, 141
 Rodrigues, E., 73, 76, 100, 103, 111
 Rodrigues, F., 75, 97, 106, 126
 Rodrigues, I., 84, 85, 129
 Rodrigues-Pereira, P., 126
 Rolo, F., 81
 Romeu, J.C., 117
 Roque, C., 90, 99, 108, 137, 139
 Rosário, F., 79, 104
 Rosmaninho-Salgado, J., 139
 Ruas, L., 138
 Rui Mascarenhas, M., 98, 100, 118, 120

 Sá, M., 110
 Saavedra, A., 73, 83, 100, 103, 107, 111, 138, 139
 Sabino, F., 87
 Sabino, T., 115, 140
 Sacadura Leite, E., 85
 Salgado, C., 75
 Salgado, D., 110
 Sampaio, F., 83
 Sampaio, L., 111
 Santos, A.C., 85, 117, 138, 139
 Santos, A.I., 94
 Santos, A.P., 96
 Santos, F., 87, 108, 126, 128
 Santos, G., 81
 Santos, J., 75, 94, 97, 126
 Santos, L., 102
 Santos, R., 79, 100, 125
 Santos-Silva, D., 102
 Sapinho, I., 122, 130
 Saraiva, C., 87, 121, 128, 130
 Saraiva, J., 95
 Sargento, D., 109
 Sarmento-Ribeiro, A.B., 102
 Savgan-Gurol, E., 82
 Schmerold, L., 104

 Seiça, R., 90, 102
 Selinger, L., 93
 Sequeira Duarte, J., 82, 89, 90, 101, 108, 126, 139
 Serra, F., 99, 108
 Serra Caetano, J., 86, 88
 Shapovalova, O., 85
 Silva, A., 80, 110
 Silva, J., 80, 132
 Silva, J.F., 101
 Silva, M., 79
 Silva, T., 86, 94, 125, 133
 Silva Vieira, M., 74, 110
 Silvestre, C., 83, 84, 87, 107
 Simão, L., 86
 Simas, N., 118, 120
 Simões, H., 94, 103, 122, 130, 132
 Simões Pereira, J., 74, 80, 110, 125, 127, 134, 140
 Soares, C., 116
 Soares, P., 71, 75, 136
 Soares de Almeida, L., 109
 Sobrinho-Simões, M., 71, 75, 76
 Socorro, S., 90
 Sokhatska, O., 78, 127
 Sousa, A., 72
 Sousa, A.C., 137
 Sousa, B., 141
 Sousa, P., 80, 136
 Sousa, R., 109, 137
 Sousa Santos, F., 82, 89, 90, 99, 108, 139, 142
 Sousa-Ferreira, L., 139
 Souteiro, P., 76, 99, 110, 119, 126, 138, 139
 Souto, S.B., 121, 141

 Tavares, C., 71, 75
 Tavares, P., 72, 102, 115, 116, 135
 Tavares Bello, C., 82, 89, 101, 108
 Távora, A., 72
 Teixeira, J.P., 94

 Teixeira, M.J., 77
 Teixeira, S., 92
 Teixeira Gomes, J., 96
 Tinahones, F.J., 104
 Tofé Povedano, S., 104
 Trescoli, C., 105

 Uva, L., 109

 Valido, F., 75, 126
 Van der Heijden, G.J., 116
 Vara Luiz, H., 117, 125, 133
 Varela, A., 83, 98, 134, 138, 139
 Vasconcelos, C., 82, 87, 89, 90, 99, 101, 108, 121, 124, 126, 128, 130, 137, 139, 142
 Vaz Carneiro, C., 71
 Vázquez, L.A., 104, 105
 Velez, A., 120
 Velhinho, E., 130
 Ventura, M., 73, 79, 81, 83, 88, 91, 93, 95, 97, 98, 115, 118, 120, 128, 138, 141
 Verissimo, M., 103
 Vicente, N., 73, 79, 80, 81, 83, 88, 91, 93, 95, 97, 98, 115, 118, 120, 128, 136, 138, 141
 Vieira, A., 122, 125, 133, 136
 Vieira, D., 111
 Vieira, M., 134
 Vilar, H., 127
 Vilaverde, J., 86, 87
 Vinha, E., 107, 111
 Violante, L., 102

 Wang, L.M., 134
 Wessling, A., 84, 98, 118, 120

 Xavier, J., 92

 Zhao, C., 104

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

GUIDE FOR AUTHORS

The **Portuguese Journal of Endocrinology, Diabetes and metabolism [Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes y metabolismo]** accepts articles for publication on basic research, clinical service management, epidemiology, health and education, as well as review articles, articles on clinical practice, clinical case reports, opinion articles and others that can make a contribution to the development of the specializations of endocrinology, Diabetes and metabolism or to improvements in the medical treatment dispensed to patients. Articles must be written in English or Portuguese, although they can be accepted in French or Spanish in exceptional circumstances.

The articles proposed must not have been published in any other type of publication, nor have they been proposed for publication in other journals or newspapers. The opinions expressed are entirely those of the authors. Articles shall remain the exclusive property of the Portuguese Journal on Endocrinology, Diabetes and metabolism and may not be copied, in whole or in part, without prior authorization from the Director.

The Journal subscribes to the requirements of the Vancouver guidelines. Authors are encouraged to read them carefully at <http://www.icmje.org/index.html>.

The journal publishes articles in the following sections:

1. EDITORIALS.

At the Editor's initiative

2. ORIGINAL STUDIES.

Research articles in the field of **Endocrinology, diabetes and metabolism**. They must be no longer than 6,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 10 illustrations (tables, figures or photographs). They must adhere

to the internationally accepted guidelines for this type of articles. The body of the article must be divided into: **Introduction, Methods, Results, Discussion**. The article must include **Bibliography References** and where appropriate, **Acknowledgements**. They must also include a **Summary** (in Portuguese and English) and between two and six **Keywords**. The use of abbreviations and symbols, as well as measurement units must adhere to internationally accepted guidelines.

The **Introduction** must be a synthesis. It must clearly present the problem in question, summarize the current state of relevant knowledge and mention the reasons that led to the study being carried out. It will also state the objective or hypothesis formulated.

Methods will refer to the configuration, location and duration of the study, the population, sampling methods, variable units of observation and action, methods for gathering data, as well as the criteria, instruments, methods, apparatus and techniques employed. The statistical method used must be stated. In the specific case of quality assessment studies, the dimension studied, the type of safeguard, the study and study population, time frame, type of data, evaluation and the quality criteria and standards accepted should all be indicated.

The **results** must be presented clearly, using the texts and illustrations (figures or tables), presenting figures with Arabic numbers and the tables with roman numerals, in the order of their first mention in the text. The text should not repeat the data from the illustrations, but highlight the main point or the most important aspects.

The **Discussion** must emphasise the new and significant aspects of the study and only present conclusions which are justified by the results. Any limitations or important biases in the study can be noted. Wherever possible, comparisons with similar studies carried out by other authors should be made. New working hypotheses can be put forward. Assertions that cannot be based on the study carried out should not be made, nor allusions to incomplete or unpublished works.

Bibliography references must abide by the format indicated in the international guidelines (Vancouver Medical style http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

They must be marked with Arabic numbers in superscript, ordered according to the first citation included in this chapter, using exactly the same order as in the text.

The names of journals must be abbreviated in accordance with the style used in Index Medicus.

The **Acknowledgements**, when present, must be added after the Bibliography references and scrupulously respect the accepted international standards.

The **Summary** must explain the purpose of the work, the basic methodology, the results and main conclusions, emphasising any important new aspects of the study and observations. It must be structured to include the following subtitles: *Objectives, Type of study, Location, Population, Methods, Results and Conclusions*. It should not exceed 300 words and must include from 2 to 6 **Keywords**.

3. BRIEF ARTICLES short texts (such as, for example, original short studies or information about preliminary results, notes on clinical cases, small series studies). They must be no longer than 2,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 2 illustrations (tables, figures or photographs) per article.

They must include a **Structured Summary** (in Portuguese and English) similar to the one required for Original Studies and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

4. REVIEWS Bibliography study or clinical updates or synthesis which can act as support for the improvement or updating of clinical practice.

Studies must be no longer than 6,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 12 illustrations (tables, figures or photographs) per article.

Articles must be divided into: **Introduction, Methods**, the **Body of the review** in question, **Conclusions, References Bibliographies** and, where relevant, **Acknowledgements**.

They should also include a **Summary** (in Portuguese and English) and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

The **Introduction** must be a synthesis. It must clearly state the issue being examined, mention the reasons which motivated the study and argue its justification.

The issue and the specific objective of the review must be clearly stated.

The **Methods** must refer to and argue for the approach used to carry out the review process.

In particular, the subject which is being examined, its different definitions (such as diagnostic criteria), the processes used in bibliography research (period covered by the review, document databases consulted, keywords used in searches) and the processes and criteria used to select the source documents (including all the relevant bibliography, suppression of substandard articles) must all be indicated.

The **Body of review** must consist of the structured and systematic presentation of the content of the specific study with recourse to subtitles where necessary. It must include elements of critical discussion (data quality evaluation, data synthesis, discussions on perspectives, identification of unresolved issues).

The **Conclusions** must offer a critical summary of the relevant data, emphasising any practical aspects and considering any problems which remain while suggesting possible future avenues.

Bibliography references must abide by the format indicated in the international guidelines (Vancouver Medical style http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). They must be marked with Arabic numbers in superscript, in the order of first mention as included in the chapter, using exactly the same order as in the text. The names of journals must be abbreviated in accordance with the style used in Index Medicus.

The **Acknowledgements**, when present, must be added after the Bibliography references and scrupulously respect the accepted international standards.

The **Summary** (in Portuguese and English) must explain the objectives of the work, the basic methodology, the results and main conclusions and pick out any new and important aspects of the study. It must be structured to include the following subtitles: *Objectives, Methods and Conclusions*. It should not exceed 300 words and must include from 2 to 6 **Keywords** (in Portuguese and English).

5. CLINICAL PRACTICE Works describing experiences and projects considered relevant for daily clinical practice. Studies must be no longer than 5,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 4 illustrations (tables, figures or photographs) per article. They must include a **Summary** (in Portuguese and English) of no more than 300 words and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

6. TRAINING Lists of projects and experiences considered important in the field of pre- and post-graduate medical education in the context of healthcare in the areas of Endocrinology, diabetes and metabolism. They must be no longer than 4,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 6 illustrations (tables, figures or photographs) per article. They must include a **Summary** (in Portuguese and English) of no more than 300 words and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

7. CLINICAL CASE STUDIES Descriptive texts on clinical cases. They must be no longer than 4,000 words, printed in double spaced text, with a maximum of 8 illustrations (tables, figures or photographs) per article. Articles must be divided into: **Introduction, Case description, Commentaries, Bibliography References** and, where

relevant, **Acknowledgements**. They should also include a **Summary** (in Portuguese and English) and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

The **Introduction** must be a synthesis, presenting the issue in question and giving the reasons for presenting the clinical case.

The **Case description** shall consist of a structured presentation of the clinical case, with recourse to subtitles if necessary.

The **Commentary** must call attention to the relevant practical aspects and include a brief final theoretical review.

The **references must adhere strictly to the format indicated in the international guidelines** (Vancouver style http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) indicated with superscript Arabic numerals in the text, in order of first mention and included in the chapter using exactly the same order as in the text. The names of journals must be abbreviated in accordance with the style used in Index Medicus.

The **Acknowledgements**, when present, must be added after the Bibliography references and scrupulously respect the accepted international standards.

The **Summary** (in Portuguese and English) must not exceed 300 words and must include 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

8. OPINION AND DEBATE Texts of free opinion capable of stimulating reflection and debate on questions of interest for clinical practice in primary health care. They must not exceed 4,000 words printed in double-spaced text. They must include a **Summary** (in Portuguese and English) of no more than 300 words and 2 to 6 **keywords** (in Portuguese and English).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Publication Ethics and Malpractice and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics>, <https://www.elsevier.com/editors/publishing-ethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants

or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/sharingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. To learn more about existing agreements please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the *Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals*, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process.

Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/medcli>.

PREPARATION

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

The authors will also include in this title page, under the heading "Ethical disclosures" their statement on the Protection of human and animal subjects, the Confidentiality of Data, and the Right to privacy and informed consent.

The authors will mandatorily include one of the texts shown below for each one of the sections, depending on the characteristics of their article/research:

PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS AND ANIMALS IN RESEARCH:

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

or

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

PATIENTS' DATA PROTECTION:

Confidentiality of Data. The authors declare that they have followed the protocols of their work centre on the publication of patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

or

Confidentiality of Data. The authors declare that no patient data appears in this article.

RIGHT TO PRIVACY AND INFORMED CONSENT:

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

or

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appears in this article

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must

be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Structured Abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. The structure Background and objective, Patients and method, Results and Conclusions will be followed.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference management software

Most Elsevier journals have a standard template available in key reference management packages. This covers packages using the Citation Style Language, such as Mendeley <http://www.mendeley.com/features/reference-manager> and also others like EndNote <http://www.endnote.com/support/enstyles.asp> and Reference Manager <http://refman.com/support/rmstyles.asp>. Using plug-ins to word processing packages which are available

from the above sites, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article and the list of references and citations to these will be formatted according to the journal style as described in this Guide. The process of including templates in these packages is constantly ongoing. If the journal you are looking for does not have a template available yet, please see the list of sample references and citations provided in this Guide to help you format these according to the journal style.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in superscript in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272-87.

Reference to a book:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey (standard & acute forms). Lincoln RI: Quality Metric Incorporated; 2000.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals'

(*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Supplementary material

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research.

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

- Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required.
- For reproduction in black-and-white, please supply black-and-white versions of the figures for printing purposes.

For any further information please visit our customer support site at: <http://support.elsevier.com>

AFTER ACCEPTANCE

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

You can track your submitted article at http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/. You can track your accepted article at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You are also welcome to contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.