

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439



Inclui Livro
de Resumos do
**XV CONGRESSO
PORTUGUÊS DE
ENDOCRINOLOGIA**
65ª Reunião
Anual da
SPEDM



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo (2012)

Todos os direitos reservados.

O conteúdo desta publicação não pode ser reproduzido ou transmitido por qualquer forma eletrônica ou mecânica, incluindo fotocópia, gravação magnética ou gravada por qualquer sistema de recuperação de informação, sob qualquer forma ou por qualquer meio, sem o prévio consentimento por escrito do titular dos direitos de explorá-la.

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, n.º 1B - 1.º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://spedm.org>

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

Indexação:
Index Revista Medicas 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



Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona (Espanha)
Telefone: +34 932 418 800

José Abascal, 45, 3.º andar
28003 Madrid (Espanha)
Telefone: +34 914 021 212

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

Proteção de dados: Elsevier España, SL. 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

Directora:

Maria Helena Cardoso

Editor:

Edward Limbert

Editores Adjuntos:

João Jácome de Castro

João Sequeira Duarte

Conselho Editorial:

Ana Paula Santos

António Machado Saraiva

Elizabete Geraldês

Fernando Malheiro

Fernando Rodrigues

Francisco Carrilho

Isabel Paiva

Isabel Torres

José Boavida

Luis Raposo

Manuel Fontoura

Manuel Lemos

Maria Helena Ramos

Maria João Oliveira

Mariana Monteiro

Olinda Marques

Paula Freitas

Rui César

Teresa Dias

Teresa Borges

Valeriano Leite

Editores eméritos:

Alberto Galvão-Teles

José Luis Medina

Manuela Carvalheiro

Conselho Científico

Artur Águas

Beatriz Campos

Celestino Neves

Daniel Carvalho Braga

Davide Carvalho

Fátima Borges

Fernando Baptista

Henrique Barros

Isabel do Carmo

José Teixeira

Lídia Pereira Monteiro

Liliana Guerreiro

Luís Gardete Correia

Luis Sobrinho

M. Almeida Ruas

Manuel Sobrinho-Simões

Manuel Portocarrero

Margarida Bastos

Serafim Rosas

Silvestre Abreu

Conselho Editorial Internacional

Antonio Ceriello-Italy

Daniel Glinde-Belgium

Ezio Ghigo-Italy

Felipe F. Casanueva-Spain

Gareth Williams-UK

Hossein Gharib-USA

Javier Salvador-Spain

John Monson-UK

Jose Manuel Miralles Garcia-Spain

Martin Buysschaert-Belgium

Ricardo Garcia Mayor-Spain

Rui Maciel-Brasil

Steve Bloom-UK

ASSEMBLEIA GERAL**Presidente:**

Francisco Carrilho

Primeiro Secretário:

Rui César

Segundo Secretário:

Ema Nobre

Elemento suplente:

Leonor Gomes

DIRECÇÃO**Presidente:**

Maria Helena Cardoso

Vice-Presidente:

Margarida Bastos

Vice-Presidente:

Silvestre Abreu

Secretário-Geral:

João Jácome de Castro

Tesoureiro:

Luis Raposo

Secretária-Adjunta:

Maria João Oliveira

Secretária-Adjunta:

Paula Freitas

CONSELHO FISCAL**Presidente:**

Valeriano Leite

Vogais:

Rui Carvalho

Isabel Manita

Suplente:

Teresa Martins

GRUPOS DE ESTUDO DA S.P.E.D.M.**Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal**

Coordenadora: Isabel Paiva

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina

Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus

Coordenador: José Silva Nunes

Grupo de Estudos de Dislipidemia

Coordenadora: Elizabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez

Coordenadora: Ângela Magalhães

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência

Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Coordenador: Mário Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide

Coordenadora: Maria João Oliveira

Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise

Coordenadora: Isabel Torres

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 Luís Medina

2009/2011

Manuela Carvalheiro

2012/.....

Maria Helena Cardoso

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° 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 8 • Number 2 • July/December 2013

CONTENTS

Editorial

- The role of the members in the progress of the *Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism*
Maria Helena Cardoso 65

Original articles

- Hypothyroidism induced by tyrosine kinase inhibitors
Teresa Azevedo, Fernando Rodrigues, Teresa Martins, Manuel Carlos Lemos, Nuno Cunha, Frederico Valido, Helena Gervásio and Ana Cristina Teles 66
- The influence of obesity and gestational weight gain on the newborn weight in a group of women with gestational diabetes
Lúcia Braz, Lília Figueiredo and Fátima Fonseca 70

Review article

- Radiotherapy induced thyroid disorders
Joana Couto, Ana Paula Santos and Isabel Torres 77
- Food Reward: mechanisms involved and implications for obesity
Gabriela Ribeiro and Osvaldo Santos 82
- Radiotherapy in pituitary tumours – updates and controversies
Carolina Moreno, Isabel Paiva, Leonor Gomes, Luísa Ruas and Manuela Carvalho 89

Clinical cases

- Primary biliary cirrhosis and Graves disease—A combination rarely found
Alexandra Vieira, Sandra Paiva, Francisco Carrilho and Manuela Carvalho 97
- A clinical case report of autoimmune polyglandular syndrome type 2
Eduardo Aguiar Oliveira, Eduardo Santos Ribeiro, Rosa Dantas, Joana Guimarães and Pires Geraldo 100

Letter to the editor

- Editor's reply. Diabetes mellitus remission after bariatric surgery. A case of immediate remission
Maria Helena Cardoso 103

XV Portuguese Congress of Endocrinology/65th Annual Meeting of the SPEDM

- Abstracts 107
- Study Groups of the SPEDM 180
- Agenda 188
- Author index 189

Volume 8 • Número 2 • Julho/Dezembro 2013

SUMÁRIO

Editorial

- A contribuição dos sócios para o progresso da *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*
Maria Helena Cardoso 65

Artigos originais

- Hipotiroidismo induzido pelos inibidores da tirosina-cinase
Teresa Azevedo, Fernando Rodrigues, Teresa Martins, Manuel Carlos Lemos, Nuno Cunha, Frederico Valido, Helena Gervásio e Ana Cristina Teles 66
- A influência da obesidade e ganho ponderal no peso do recém-nascido num grupo de grávidas com diabetes gestacional
Lúcia Braz, Lília Figueiredo e Fátima Fonseca 70

Revisão

- Doença da tiróide secundária a radioterapia
Joana Couto, Ana Paula Santos e Isabel Torres 77
- Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade
Gabriela Ribeiro e Osvaldo Santos 82
- Radioterapia nos tumores da hipófise – atualizações e controvérsias
Carolina Moreno, Isabel Paiva, Leonor Gomes, Luísa Ruas e Manuela Carvalheiro 89

Casos clínicos

- Cirrose biliar primária e doença de Graves–Uma combinação rara
Alexandra Vieira, Sandra Paiva, Francisco Carrilho e Manuela Carvalheiro 97
- Um caso particular de síndrome poliglandular autoimune tipo 2
Eduardo Aguiar Oliveira, Eduardo Santos Ribeiro, Rosa Dantas, Joana Guimarães e Pires Geraldo 100

Carta ao editor

- Resposta do Editor. Remissão da diabetes mellitus após cirurgia bariátrica. Um caso de remissão imediata
Maria Helena Cardoso 103

XV Congresso Português de Endocrinologia/65ª Reunião Anual da SPEDM

- Resumos 107
- Grupos de Estudo da SPEDM 180
- Agenda 188
- Índice de autores 189



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Editorial

A contribuição dos sócios para o progresso da *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*



The role of the members in the progress of the *Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism*

Maria Helena Cardoso

Presidente da Direção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de outubro de 2013

Aceite a 14 de outubro de 2013

Caros colegas e amigos,

Agradecemos a todos os sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) o inestimável apoio dado às atividades da SPEDM e da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (RPEDM).

Este número da RPEDM inclui os resumos dos trabalhos da 65.^a Reunião Anual da SPEDM, a decorrer de 23-26 de janeiro de 2014, em Vilamoura. Esta reunião espelha a longevidade, o dinamismo e a modernidade da nossa sociedade e constitui o ponto alto das nossas atividades. É o reflexo da endocrinologia portuguesa.

Uma palavra muito especial aos coordenadores e membros dos grupos de estudo. São eles elementos dinamizadores de grande relevo na SPEDM e representam uma faceta extremamente aglutinadora e descentralizadora da nossa sociedade. Qualquer sócio pode integrar um ou mais grupos de estudo, com o objetivo de expor e desenvolver as suas ideias e projetos, interagir com pares com interesses comuns e encontrar apoios para a concretização dos seus planos. Lembramos que também a RPEDM está ao dispor para a publicação dos protocolos de trabalhos, resultados, normas de

orientação clínica, materiais produzidos que possam ser utilizados pelos diversos centros e ainda a possibilidade da publicação de suplementos da RPEDM com os resumos dos trabalhos apresentados nas reuniões dos respetivos grupos.

Também e mais uma vez, uma palavra especial para os revisores da RPEDM, elementos-chave para a qualidade da revista. Quem envia trabalhos fica ansioso pelas revisões e pela palavra final de aceitação, importante para a valorização curricular. Quem revê atualiza-se e adquire competências numa tarefa de grande mérito, que é ajudar os seus pares na obtenção da excelência, ao mesmo tempo que também se valoriza curricularmente. Pedimos pois de novo aos colegas seniores e jovens especialistas o seu contributo para a revisão célere dos trabalhos.

Ao professor Limbert a gratidão pelo empenho, dedicação e tempo dedicado à revista com o objetivo da indexação e da obtenção de fator de impacto.

Encontrar-nos-emos em breve na nossa reunião anual. Este número da revista, com os resumos das comunicações orais e o programa final, far-nos-á boa companhia em formato mais leve e ecológico!

Correio eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt



Artigo original

Hipotiroidismo induzido pelos inibidores da tirosina-cinase

Teresa Azevedo^{a,*}, Fernando Rodrigues^a, Teresa Martins^a, Manuel Carlos Lemos^{a,b},
Nuno Cunha^c, Frederico Valido^c, Helena Gervásio^d e Ana Cristina Teles^e

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

^b Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS), Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

^c Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE, Coimbra, Portugal

^d Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE, Coimbra, Portugal

^e Serviços Farmacêuticos, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 9 de março de 2013

Aceite a 7 de junho de 2013

On-line a 29 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Hipotiroidismo

Inibidor tirosina-cinase

Efeitos adversos

R E S U M O

A disfunção tiroideia provocada pelos inibidores de tirosina-cinase (ITC) é um importante efeito adverso desta classe farmacológica. Com o objetivo de avaliar a prevalência de hipotiroidismo nos doentes tratados com ITC entre 2003–2012 na nossa instituição, foi efetuada uma revisão dos processos clínicos destes doentes. Foram avaliados 107 doentes, 56% do sexo masculino. Em 27 doentes foi utilizado erlotinib, em 30 imatinib, em 17 sunitinib, em 15 lapatinib, em 7 sorafenib, em um gefitinib e em 10 doentes mais de um ITC (8 imatinib + sunitinib, um sunitinib + sorafenib, um imatinib + dasatinib). Dos 107 doentes, 59 (55%) efetuaram estudo da função tiroideia, nos quais foi documentado hipotiroidismo em 35,6% (21 doentes). O hipotiroidismo foi observado após um tempo médio (\pm DP) de tratamento de $9,3 \pm 5,8$ meses. Foi iniciada terapêutica com levotiroxina em 11 doentes. Foi detetado hipotiroidismo em 57, 46 e 17% dos doentes tratados com sunitinib, lapatinib e sorafenib, respetivamente. Dos doentes tratados com mais de um ITC, 75% apresentaram hipotiroidismo, sendo que em todos estes casos de hipotiroidismo um dos ITC era o sunitinib. Dos doentes sob erlotinib, imatinib ou gefitinib, em monoterapia que fizeram doseamento de hormonas tiroideias, nenhum apresentou hipotiroidismo. Este estudo apresenta como limitação um baixo número de doentes em cada subgrupo, no entanto, o hipotiroidismo parece ser mais frequente em doentes sob sunitinib e lapatinib. Atendendo à elevada prevalência de hipotiroidismo em doentes medicados com ITC será aconselhável efetuar o doseamento de hormonas tiroideias antes e durante o tratamento de forma periódica.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Hypothyroidism induced by tyrosine kinase inhibitors

A B S T R A C T

Thyroid dysfunction is an important adverse effect of tyrosine kinase inhibitors (TKI). To assess the prevalence of hypothyroidism in patients treated with TKI at our institution between 2003 and 2012, we reviewed their clinical records. One hundred and seven patients were evaluated, 56% male. Erlotinib was used in 27 patients, imatinib in 30, sunitinib in 17, lapatinib in 15, sorafenib in 7, gefitinib in 1 and more than one TKI in 10 patient (8 imatinib+sunitinib, 1 sunitinib+sorafenib, 1 imatinib+dasatinib). Of 107 patients, 59 (55%) performed thyroid function evaluation, in which hypothyroidism was documented in 35.6% (21 patients). Hypothyroidism was detected after a mean (\pm SD) time of 9.3 ± 5.8 months of therapy. Levothyroxine was initiated in 11 patients. Hypothyroidism occurred in 57%, 46% e 17% of the patients treated with sunitinib, lapatinib and sorafenib, respectively. Seventy five percent of the patients treated with more than one TKI presented hypothyroidism and in all cases one of TKI was sunitinib. Of the patients receiving erlotinib, imatinib or gefitinib monotherapy that underwent thyroid function evaluation, none had hypothyroidism. The main limitation of the study is the low number of patients in each subgroup, however hypothyroidism seems to be more prevalent in patients on sunitinib or lapatinib.

Keywords:

Hypothyroidism

Tyrosine kinase inhibitor

Adverse effects

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: tcmfazevedo@gmail.com (T. Azevedo).

With the high prevalence of hypothyroidism in patients under TKI it is recommended to perform thyroid function assessment before and periodically during the treatment.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Os inibidores da tirosina-cinase (ITC) têm apresentado uma franca expansão nos últimos anos, uma vez que demonstraram eficácia em vários tipos de cânceros. O primeiro caso de hipotiroidismo induzido por ITC foi descrito em 2005¹. Hoje sabe-se que a disfunção tiroideia é um importante efeito adverso desta classe farmacológica, sendo mais evidente com o sunitinib, mas está também documentada, ainda que em menor grau, com outros ITC como sorafenib, imatinib e vandetinib^{2,3}. Existe um caso clínico de exacerbação do hipotiroidismo num doente sob erlotinib⁴. Não existem casos de hipotiroidismo induzido pelo lapatinib descritos na literatura.

Está descrito que o sunitinib pode induzir hipotiroidismo em 53-85% dos casos em estudos retrospectivos e em 36-71% em estudos prospetivos^{2,3,5,6}. O sorafenib foi considerado indutor de hipotiroidismo em 18% dos doentes sob este fármaco por carcinoma de células renais metastizado⁷. Está também descrito agravamento do hipotiroidismo em doentes previamente tratados com levotiroxina que iniciaram imatinib^{1,3}. Alguns estudos associaram o hipotiroidismo subclínico induzido pelo sunitinib ou sorafenib como um marcador de boa resposta ao tratamento no carcinoma de células renais metastizado, o que poderá sugerir que o desenvolvimento de hipotiroidismo reflete maior suscetibilidade farmacocinética ao ITC por parte do doente^{2,8,9}.

Os sintomas de hipotiroidismo como astenia, anorexia, intolerância ao frio podem reduzir a qualidade de vida dos doentes, sendo a fadiga o mais frequentemente descrito. Este tipo de sintomatologia é inespecífica, podendo ser consequência do hipotiroidismo, do próprio tratamento com este tipo de quimioterapia ou da doença oncológica em si.

Os mecanismos através dos quais os ITC induzem hipotiroidismo não estão totalmente esclarecidos e são controversos, sendo necessários mais estudos^{2,10}. A maioria dos estudos incide sobre o sunitinib. Foi especulado que o hipotiroidismo induzido pelo sunitinib poderá ser provocado por: atrofia das células tiroideias induzida pelo fármaco por inibição da vascularização (bloqueio do VEGFR)^{11,12}; tireoidite induzida pelo fármaco^{10,12,13} com atrofia tiroideia documentada ecograficamente em alguns estudos¹⁴; diminuição da síntese de hormonas tiroideias por interferência com a atividade da tiroperoxidase (TPO) tendo sido demonstrado *in vitro* que o sunitinib tem 25% da atividade anti-TPO do propiltiouracilo^{2,15}; diminuição da reserva funcional da tiroide por inibição da captação de iodo por interferência no transportador sódio-iodo¹⁶; alteração do gene RET². Em vários estudos foi observada uma supressão transitória da TSH (Thyroid Stimulating Hormone) antes do hipotiroidismo em doentes sob sunitinib, sugerindo um processo de tireoidite na gênese do hipotiroidismo^{10,13,17}. Uma revisão recente propôs que o mecanismo de indução de hipotiroidismo do sunitinib é a redução da angiogénese através da inibição da via de sinalização VEGFR (que também poderá explicar a atrofia tiroideia e a tireotoxicose transitória prévia ao hipotiroidismo) e coloca como principal hipótese para explicar o facto de o sunitinib provocar hipotiroidismo com maior frequência que outros ITC anti-VEGFR o facto de apresentar maior afinidade para o VEGFR1 e PDGFR³. O sorafenib, tal como o sunitinib, inibe as vias de sinalização do VEGFR e PDGFR, causando também inibição da vascularização a nível do tecido tiroideu, provocando hipotiroidismo. Os mecanismos pelos quais o imatinib provoca hipotiroidismo não estão definidos².

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de hipotiroidismo num grupo de doentes submetidos a terapêutica com ITC.

Métodos

Foram revistos os processos clínicos dos doentes tratados com inibidores da tirosina-cinase entre 2003-2012 no Instituto Português de Oncologia de Coimbra. Foi solicitado o doseamento de hormonas tiroideias aos doentes que atualmente ainda se encontravam a efetuar terapêutica com ITC. Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, patologia oncológica, ITC utilizado, valores de TSH e de T4 livre, dose de levotiroxina. O doseamento de TSH foi efetuado por imunoquimioluminescência (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics[®]) com valores de referência entre 0,4-4,0 µUI/mL e a T4 livre foi doseada por electroquimioluminescência (Cobas e411, Roche Diagnostics[®]) com valores de referência entre 0,8-1,8 ng/dL. Foi efetuada uma análise descritiva dos dados e foi utilizado o teste exato de Fisher (GraphPad Prism 6[®]).

Resultados

Foram avaliados 107 doentes, 47 do sexo feminino (44%) e 60 do sexo masculino (56%). Em 27 doentes foi utilizado erlotinib, em 30 imatinib, em 17 sunitinib, em 15 lapatinib, em 7 sorafenib, em um gefitinib e em 10 doentes mais de um ITC de forma não simultânea (8 imatinib e sunitinib, um sunitinib e sorafenib, um imatinib e dasatinib). Dezoito por cento dos doentes apresentavam carcinoma de células renais, 14% carcinoma da mama, 26% carcinoma do pulmão, 27% GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*), 9% leucemia mieloide crónica e 6% hepatocarcinoma (tabela 1).

A maioria dos doentes (76%) não efetuou estudo da função tiroideia antes de iniciar terapêutica com ITC, 23% apresentavam eutiroidismo e 1% hipotiroidismo.

Dos 107 doentes, 59 (55%) efetuaram estudo da função tiroideia após iniciar tratamento com ITC, nos quais foi documentado hipotiroidismo em 35,6% (21 doentes), hipertiroidismo em 1,7% (um doente) e eutiroidia em 62,7% (37 doentes). Relativamente ao caso de hipertiroidismo, tratava-se de uma situação subclínica detetada 4 meses após a doente ter iniciado lapatinib, tendo-se verificado resolução espontânea para eutiroidia cerca de 3 meses depois. Dos doentes com hipotiroidismo, 52% (11 doentes) apresentavam hipotiroidismo clínico, 24% (5 doentes) hipotiroidismo subclínico com TSH superior a 10 µUI/mL e 24% (5 doentes) hipotiroidismo subclínico com TSH inferior a 10 µUI/mL. O hipotiroidismo foi observado após um tempo médio (\pm DP) de tratamento de $9,3 \pm 5,8$ meses, com mínimo de 2 e máximo de 23 meses. No momento do diagnóstico de hipotiroidismo, a TSH mediana era de 15,4 µUI/mL, sendo o mínimo 4,7 e o máximo 304 µUI/mL.

Foi iniciada terapêutica com levotiroxina em 11 doentes, dos quais 2 estavam sob lapatinib, 4 sob sunitinib e 5 sob mais de um ITC, sendo o sunitinib um dos fármacos em todos eles.

A percentagem de hipotiroidismos foi de 26,7% (8/30) e de 44,8% (13/29) nos doentes do sexo masculino e feminino, respetivamente. Esta diferença não se revelou estatisticamente significativa ($p=0,180$, teste exato de Fisher).

Na tabela 2 estão em evidência os principais resultados do presente estudo. Em todos os doentes sob erlotinib, imatinib ou gefitinib em que foi efetuado o doseamento de hormonas tiroideias

Tabela 1
Patologia oncológica e inibidor da tirosina-cinase utilizado nos 107 doentes

Fármaco	Patologia oncológica	Total	Feminino	Masculino
Erlotinib	Carcinoma do pulmão	27	5	22
Imatinib	GIST	28	14	14
	Leucemia mieloide crónica	2	0	2
Lapatinib	Carcinoma da mama	15	15	0
Sunitinib	Carcinoma de células renais	17	5	12
Sorafenib	Hepatocarcinoma	6	0	6
	Carcinoma de células renais	1	0	1
Gefitinib	Carcinoma do pulmão	1	1	0
Imatinib + sunitinib	GIST	8	6	2
Sunitinib + sorafenib	Carcinoma de células renais	1	1	0
Imatinib + dasanitib	Leucemia mieloide crónica	1	0	1

GIST: gastrointestinal stromal tumor.

Tabela 2
Avaliação da função tiroideia dos doentes sob inibidores da tirosina-cinase

Fármaco	N.º de doentes	Doentes com doseamento de HT n (%)	Doentes em eutiroidia n (%)	Doentes em hipotiroidismo n (%)	Doentes em hipertiroidismo n (%)	Sob levotiroxina
Erlotinib	27	7 (26)	7 (100)	0	0	0
Imatinib	30	10 (33)	10 (100)	0	0	0
Lapatinib	15	13 (87)	6 (46)	6 (46)	1 (8)	2
Sunitinib	17	14 (82)	6 (43)	8 (57)	0	4
Sorafenib	7	6 (86)	5 (83)	1 (17)	0	0
Gefitinib	1	1 (100)	1 (100)	0	0	0
+ de 1 ITC	10	8 (80)	2 (25)	6 (75)	0	5

HT: hormonas tiroideias; n: número de indivíduos.

foi observado eutiroidismo. Dos 15 doentes sob lapatinib, foi estudada a função tiroideia em 13, dos quais 6 doentes (46%) apresentavam eutiroidia, 6 doentes (46%) hipotiroidismo e um doente (8%) hipertiroidismo. Dos 17 doentes sob sunitinib, 14 efetuaram doseamento de hormonas tiroideias, tendo sido observado eutiroidia em 6 doentes (43%) e hipotiroidismo em 8 (57%). Dos 7 doentes sob sorafenib, em 6 foi avaliada a função tiroideia, tendo sido documentado eutiroidismo em 5 doentes (83%) e hipotiroidismo num doente (17%). Dos 10 casos que efetuaram mais de um ITC, em 8 foi efetuado o doseamento de TSH e T4 livre, tendo-se constatado que 2 doentes apresentavam eutiroidia (25%) e os restantes hipotiroidismo (75%), sendo de salientar que em todos estes o sunitinib era um dos ITC.

Discussão

A prevalência de hipotiroidismo nos doentes em que foi estudada a função tiroideia foi de 35,6% (21 doentes), dos quais 11 casos eram de hipotiroidismo clínico. É de salientar que um grande número de doentes não efetuou estudo da função tiroideia (45%), o que constitui uma limitação do estudo uma vez que não se conhece a situação em termos de função tiroideia destes indivíduos. Foi detetado hipotiroidismo em 57, 46 e 17% dos doentes tratados com sunitinib, lapatinib e sorafenib, respetivamente. Dos doentes tratados com mais de um ITC, 75% apresentavam hipotiroidismo, sendo que em todos estes casos de hipotiroidismo um dos ITC era o sunitinib. Estes resultados estão de acordo com a literatura¹⁸, exceto no que diz respeito ao lapatinib em que existe pouca bibliografia. Dos doentes sob erlotinib, imatinib ou gefitinib, em monoterapia, que fizeram doseamento de hormonas tiroideias, nenhum apresentou hipotiroidismo.

Nove dos 11 doentes que tiveram necessidade de efetuar terapêutica com levotiroxina faziam ciclos de sunitinib, tendo sido mais difícil ajustar a dose substitutiva de hormona tiroideia. A posologia habitual do sunitinib consiste em 50 mg por via oral durante 28 dias (fase On), seguidos de 14 dias de descanso (fase Off). Está descrito que a probabilidade de elevação da TSH aumenta ao longo dos dias de tratamento e a cada novo ciclo, conduzindo por

vezes a um hipotiroidismo intermitente¹³. A prolongada semivida plasmática da levotiroxina não permite ajustamentos rápidos do tratamento substitutivo, daí a dificuldade do tratamento do hipotiroidismo induzido pelo sunitinib.

O tratamento do hipotiroidismo induzido pelos ITC é a levotiroxina e este efeito lateral não justifica a redução da dose ou a suspensão do ITC¹⁸. No que diz respeito aos hipotiroidismos subclínicos (TSH entre 4-10 µUI/mL), a abordagem e a decisão de efetuar eventual tratamento com levotiroxina devem ser individualizadas^{2,18}. Apesar de alguns autores descreverem que o hipotiroidismo seria um fator de bom prognóstico nos doentes com carcinoma das células renais metastizado, o tratamento com levotiroxina não influencia a sobrevida destes doentes².

Este estudo apresenta como limitação um baixo número de doentes em cada subgrupo, no entanto, o hipotiroidismo parece ser mais frequente em doentes sob sunitinib e lapatinib.

Conclusão

Atendendo à elevada prevalência de hipotiroidismo em doentes medicados com ITC, será aconselhável efetuar o doseamento de hormonas tiroideias antes e durante o tratamento de forma periódica. Serão necessários mais estudos para melhor caracterizar e compreender os mecanismos deste tipo de hipotiroidismo primário e para avaliar qual a melhor estratégia no tratamento substitutivo com levotiroxina, especialmente no caso do sunitinib. Uma colaboração estreita entre oncologistas e endocrinologistas poderá ajudar a melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, van Der Graaf WT, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:433-8.

2. Bown RL. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: Incidence, etiology, and management. *Target Oncol.* 2011;6:217–26.
3. Makita N, Liri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid.* 2013;23:153–9.
4. Kastoon T, Stump CS, Thomson SP, Yassine H. Erlotinib-associated exacerbation of hypothyroidism with pericardial tamponade. *Endocr Pract.* 2012;18:e111–3.
5. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Is hypothyroidism a clinically relevant toxicity of tyrosine kinase inhibitors? *Thyroid.* 2009;19:539–40.
6. Vetter ML, Kaul S, Iqbal N. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid as both an unintended and an intended target. *Endocr Pract.* 2008;14:618–24.
7. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol.* 2008;19:265–8.
8. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: Blessing or curse? *Cancer.* 2011;117:534–44.
9. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Kopke T, Papavassilis P, Hertle L, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol.* 2011;29:807–13.
10. Sherman S. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:713–22.
11. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, Eechoute K, Mathijssen RH, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3087–94.
12. Sato S, Muraishi K, Tani J, Sasaki Y, Tokubuchi I, Tajiri Y, et al. Clinical characteristics of thyroid abnormalities induced by sunitinib treatment in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Endocr J.* 2010;57:873–80.
13. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: A review. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:331–6.
14. Salem AK, Fenton MS, Marion KM, Hershman JM. Effect of sunitinib on growth and function of FRTL-5 thyroid cells. *Thyroid.* 2008;18:631–5.
15. Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vanvugt A, Dinolfo M, Tomoda C, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid.* 2007;17:351–5.
16. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, Bertuelli R, Carletto M, Casali PG, et al. A novel tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3531–4.
17. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med.* 2006;145:660–4.
18. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: An emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:219–28.



Artigo original

A influência da obesidade e ganho ponderal no peso do recém-nascido num grupo de grávidas com diabetes gestacional

Lúcia Braz^{a,*}, Lília Figueiredo^b e Fátima Fonseca^b^a Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, Portugal^b Serviço de Nutrição e Dietética, Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE, Guimarães, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de dezembro de 2012

Aceite a 30 de agosto de 2013

On-line a 12 de novembro de 2013

Palavras-chave:

Diabetes gestacional
Grande para a idade gestacional
Ganho de peso gestacional
Índice de massa corporal prévio
Terapêutica nutricional

R E S U M O

Introdução: A diabetes gestacional (DG) está associada a inúmeras complicações para a mãe e feto. O índice de massa corporal (IMC) prévio à gravidez e o ganho de peso gestacional têm sido associados ao peso do recém-nascido.

População: Duzentas e cinquenta e sete grávidas seguidas na consulta multidisciplinar de Nutrição e Obstetrícia no Centro Hospitalar do Alto Ave durante 2009/2010.

Objetivo: Avaliar a associação entre o IMC prévio da grávida e o ganho ponderal durante a gravidez com o peso do recém-nascido.

Tipo de estudo: Observacional, longitudinal, retrospectivo.

Metodologia: Foram recolhidos dados sociodemográficos e antropométricos da mãe e recém-nascido. Foi realizada regressão linear para prever o peso do recém-nascido. A análise estatística foi realizada com o SPSS versão 18[®].

Resultados: As categorias de IMC analisadas foram: peso normal (45%), excesso de peso (33%) e obesidade (22%). A média de ganho ponderal (kg) nos grupos foi de $10,7 \pm 4,2$, $10,5 \pm 5,5$ e $7,1 \pm 5,9$, respetivamente. Das mulheres com excesso de peso e obesidade, 39,3 e 35,5% tiveram ganho ponderal superior às recomendações. A prevalência de macrosomia foi de 2%. O IMC prévio ($p < 0,001$), ganho ponderal materno ($p < 0,001$) e idade gestacional no parto ($p < 0,001$) foram preditivos do peso à nascença. Mulheres com excesso de peso e obesidade prévia têm 1,4 e 3,5 vezes mais probabilidade de ter um bebé grande para a idade gestacional (GIG) em comparação com as mulheres com peso prévio normal. O ganho ponderal superior às recomendações do IOM duplica o risco de nascimento de bebés GIG, no entanto, sem significado estatístico.

Conclusão: O IMC prévio e o ganho ponderal são preditivos do peso à nascença, em mulheres com diabetes gestacional.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

The influence of obesity and gestational weight gain on the newborn weight in a group of women with gestational diabetes

A B S T R A C T

Introduction: Gestational diabetes is associated with numerous complications for mother and fetus. Pre-pregnancy BMI and the gestational weight gain have been associated to newborn weight.

Population: Two hundred and fifty-seven pregnant women who attended the multidisciplinary clinics of Nutrition and Obstetrics at Centro Hospitalar do Alto Ave during 2009/2010.

Objective: Evaluate the association of Pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy with the newborn weight.

Study: Observational, longitudinal, retrospective.

Methodology: Sociodemographic and anthropometric data of mothers and newborns was collected from clinical notes. Multiple linear regression was used to predict the newborn weight. Statistical analysis was done using SPSS 18[®].

Keywords:

Gestational diabetes
Gestational weight gain
Large for gestational age
Pre-pregnancy body mass index
Nutritional therapy

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: braz.lucia.88@gmail.com (L. Braz).

Results: The following categories of BMI were analyzed: normal weight (45%), overweight (33%) and obesity (22%). The average weight gain (kg) in each group was 10.7 ± 4.2 , 10.5 ± 5.5 and 7.1 ± 5.9 , respectively. 39.3% of overweight and 35.5% of obese women had a weight gain above recommended levels. The prevalence of macrosomia was 2%. Pre-pregnancy BMI ($p < 0.001$), weight gain ($p < 0.001$) and gestational age on birth ($p < 0.001$) are predictive of the weight at birth. Overweight and obese women are 1.4 and 3.5 times more likely to give birth to a newborn large for gestational age than normal weight women. Weight gain above IOM recommendation, doubles the risk of newborns large for gestational age, although with no statistical significance.

Conclusion: Pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy are predictive of newborn weight in women with gestational diabetes.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A diabetes gestacional (DG) pode ser definida como qualquer grau de intolerância aos hidratos de carbono (HC) diagnosticado ou detetado pela primeira vez durante a gravidez, independentemente de ser necessário ou não recorrer a terapêutica com insulina¹⁻³. Na primeira visita médica pré-natal todas as grávidas deverão ser submetidas a uma pesquisa de glicemia plasmática em jejum. Resultados compreendidos entre 92-126 mg/dl são consistentes com o diagnóstico de DG. Caso o valor da glicemia em jejum seja inferior a 92 mg/dl, a grávida deve ser reavaliada entre as 24-28 semanas de gestação com uma prova de tolerância oral à glicose com 75 g de glicose³.

Existem alguns fatores de risco para o aparecimento da DG tais como história familiar de diabetes, obesidade, idade superior a 35 anos, antecedentes de diabetes gestacional ou macrosomia fetal¹. A hiperglicemia durante a gravidez está associada ao aumento do risco de pré-eclâmpsia, aumento dos níveis de peptídeo C no cordão umbilical, parto prematuro, parto por cesariana e, mais tarde, ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) na mulher^{2,4,5}.

A prevalência da DG não é igual em todas as populações, tal como a DM tipo 2 é mais prevalente em certos grupos étnicos como nativos americanos e latino-americanos^{6,7}. Em Portugal, das parturientes que recorreram ao Sistema Nacional de Saúde no ano de 2007 e 2008, a prevalência de DG foi de 3,3% e em 2009 de 3,9%⁸. Este aumento da prevalência da DG poderá estar relacionado com uma melhoria dos cuidados de rastreio, mas também com o aumento da prevalência da obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), que representa *per se* um fator de risco para o aparecimento da DG^{9,10}. Estima-se que o risco de desenvolver DG é 2, 4 e 8 vezes maior em mulheres com excesso de peso, obesidade e obesidade mórbida, respetivamente, quando comparadas com mulheres normoponderais^{11,12}. Assim, quanto maior o grau de obesidade materno maior o risco de desenvolver DG por resistência à insulina^{10,13}. Prevê-se que na ausência de obesidade a prevalência de DG cairia cerca de 50% diminuindo também o risco de nascimento de bebês macrossômicos (peso à nascença igual ou superior a 4.000 g), peso do recém-nascido acima do percentil 90, hipertensão materna, nascimentos prematuros (antes das 37 semanas de gestação) e parto por cesariana^{2,14,15}.

O aumento de peso excessivo durante a gravidez tem igualmente consequências negativas para a futura mãe e respetivo feto. Um estudo recente realizado em Portugal mostra que o ganho ponderal excessivo na gravidez está associado ao risco de excesso de peso na infância¹⁶. O *Institute Of Medicine* (IOM) estabeleceu valores padrão de ganho ponderal durante a gravidez; para mulheres normoponderais (com IMC entre 18,5-24,9 kg/m^2) recomenda-se o ganho de 11,5-16 kg, a mulheres com excesso de peso (com IMC entre 25,0-29,9 kg/m^2) são recomendados 7-11,5 kg e para mulheres com obesidade (com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) é recomendado o ganho de 5-9 kg¹⁷. As mulheres que durante a gravidez ultrapassam as recomendações de ganho de peso têm maior risco de

pré-eclâmpsia, parto por cesariana, macrosomia fetal, retenção de peso pós-parto, obesidade e risco aumentado de DM tipo 2 no futuro, em comparação com as mulheres que têm ganho de peso adequado¹⁷⁻²⁰. Como tal, o IMC prévio e ganho de peso durante a gestação revelam-se indicadores antropométricos importantes utilizados durante a gravidez, não só porque são procedimentos de baixo custo, mas também porque refletem o estado nutricional materno antes e após a gravidez^{21,22}.

Segundo *Kim, Newton e Knopp* o aumento da prevalência da DG deve implicar a sua prevenção, já que 50% das mulheres com história de DG desenvolvem DM tipo 2 entre 5-10 anos após o parto¹¹.

Valores elevados de glicemia durante a gravidez aumentam a probabilidade de partos pré-termo²³ e estimulam a secreção de insulina fetal, acelerando o crescimento o que pode originar macrosomia e posterior obesidade infantil²⁴⁻²⁶. O peso à nascença de 4.000 g coloca o recém-nascido no percentil 90 às 40 semanas de gestação. Com o peso acima do percentil 90, o recém nascido é considerado grande para a idade gestacional (GIG)²⁷⁻²⁹. Estes bebês têm maior risco de asfixia fetal, distócia do ombro durante o parto, trauma, hipoglicemias e no futuro resistência à insulina, obesidade e diabetes^{20,25}. A macrosomia, para além de ser prevalente em mulheres com DG, também está relacionada com a obesidade e com a idade materna superior a 35 anos^{27,30}.

A terapêutica nutricional (TN) é recomendada para prevenir as inúmeras complicações que advêm da DG. Tem como objetivo um bom controlo glicémico na grávida (60-90 mg/dl em jejum e 60-120 mg/dl 1 h após as refeições)³. A TN é individualizada e realizada em função do IMC prévio, evolução ponderal e nível de atividade física, de modo a fornecer a energia e os nutrientes necessários para um ganho de peso apropriado, proporcionar um adequado desenvolvimento fetal, bem como alcançar ou manter a normoglicemia, sem cetogénese^{10,31}. A quantidade de HC é recomendada de acordo com o estado clínico da grávida e com os níveis de glicemia, devendo-se fornecer um mínimo de 175 g de HC/dia para evitar a cetogénese³².

As recomendações da *American Diabetes Association* sugerem uma restrição calórica de cerca de 30-33% em mulheres obesas com DG, com a ingestão mínima de 1.800 kcal/dia^{32,33}. Segundo um estudo de *Dornhorst et al.* a restrição calórica de 20-25 kcal $\text{kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$ em mulheres com obesidade a partir da 24.ª semana de gestação resulta em menos recém-nascidos GIG comparando com mulheres com obesidade tolerantes à glicose e sem restrição alimentar. No estudo, as mulheres com DG aumentaram metade do peso dos controlos a partir da 28.ª³⁴.

Deve-se dar preferência aos HC complexos, com baixo índice glicémico (IG) e fracionar a sua ingestão ao longo do dia, minimizando o seu consumo ao pequeno-almoço, para melhorar o controlo glicémico^{34,35}. A cetose pode ser reduzida por estas medidas, atenuando a resposta da insulina, inibindo a lipólise e consequentemente a cetogénese³⁴. Se através da TN não se alcançar a normoglicemia dentro de 1-2 semanas será necessário o uso de insulina. Uma alimentação baseada num baixo IG e prática regular de exercício

físico de resistência diminui a necessidade de insulina sem comprometer a mãe ou o feto^{36,37}.

Objetivo do estudo

Avaliar a associação entre o IMC prévio e o ganho ponderal durante a gravidez com o peso do recém-nascido, assim como analisar as variáveis que conseguem prever o peso de recém-nascido.

Tipo de estudo

Observacional, longitudinal e retrospectivo.

Material e métodos

Amostra

Foi estudada uma amostra de conveniência constituída por grávidas com DG que durante 2009 e 2010 foram seguidas na consulta multidisciplinar de Nutrição e Obstetrícia e realizaram o parto no Centro Hospitalar do Alto Ave. Os dados foram recolhidos pela análise retrospectiva de processos clínicos de 257 mulheres, com idade média de 32 anos (num intervalo de 19-44 anos). Apenas foram incluídas no estudo mulheres com diagnóstico positivo para a DG³⁸. Foram excluídas mulheres com diabetes prévia, DM tipo 1 (n=4), DM tipo 2 (n=10), mulheres com gestação gemelar (n=5), mulheres com baixo peso (IMC \leq 18,5 kg/m²) (n=2) e mulheres cujo parto não foi realizado no CHAA (n=5).

Recolha de informação

Foram recolhidos dados sociodemográficos da grávida, onde constava a idade e anos de escolaridade. O ganho ponderal no final da gravidez foi calculado pela diferença entre o peso materno na última consulta de nutrição/obstetrícia antes do parto (de 3 semanas antes do parto até à semana do parto) e o peso habitual relatado antes da gravidez. A grávida foi classificada de acordo com o estado nutricional inicial, como ganho de peso inferior às recomendações (GPI), de acordo com as recomendações (GPA) e superior às recomendações (GPS), como descrito pelo IOM¹⁷. O IMC prévio à gestação foi calculado pela fórmula de *Quetelet* e a classificação feita de acordo com os critérios da FAO/OMS³⁹. Foram estudados os fatores de risco para o desenvolvimento de DG, história pessoal do peso, idade gestacional no diagnóstico, necessidade de insulina durante a gestação e hemoglobina glicada (HbA1c) no terceiro trimestre de gravidez. Relativamente ao recém-nascido foram recolhidos dados como o peso à nascença, sexo, tipo de parto e tempo de gestação. Com base no peso à nascença, os recém-nascidos foram classificados em Leve para a Idade Gestacional (LIG; peso < percentil 10), Adequado à Idade Gestacional (AIG; percentil 10 < peso < percentil 90) e Grande para a Idade Gestacional (GIG; peso > percentil 90)^{28,29}. A macrosomia foi definida pelo peso à nascença igual ou superior a 4.000 g independentemente da idade gestacional.

Análise estatística

Foi elaborada uma base de dados no programa SPSS[®] versão 18.0 para o Mac OSX. A análise descritiva consistiu no cálculo de frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e de médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas (tabela 1). Efetuou-se um modelo de regressão linear, pelo método de recuo passo a passo, onde foram incluídas todas as variáveis que potencialmente previam o peso do recém-nascido: IMC prévio, ganho ponderal, idade da grávida, idade de diagnóstico, idade gestacional no parto, tipo de

parto, sexo do bebé, necessidade de insulina, fatores de risco para o desenvolvimento da DG e HbA1c no 3.º trimestre. Ao 12.º modelo de regressão encontrou-se equação de regressão linear com os coeficientes de correlação linear que estão apresentados na tabela 2. A regressão binária logística foi utilizada para encontrar a associação independente entre a classe de IMC, o ganho ponderal e o percentil do peso à nascença. Considerou-se como nível de significância crítico para rejeição da hipótese nula, um valor de *p* inferior a 0,05.

Terapêutica nutricional

Na primeira abordagem nutricional após o diagnóstico de DG, foi prescrito, conforme as recomendações da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) um plano alimentar personalizado de acordo com as necessidades energéticas⁴⁰, estado clínico e nutricional das grávidas, mas tendencialmente não inferior a 1.800 kcal/dia. A distribuição dos macronutrientes pelo valor energético total foi: 50-55% para os HC, 30% para as gorduras e 15-20% para as proteínas. Posteriormente foi realizada a distribuição das refeições ao longo do dia, em 3 refeições principais e 2-3 intermédias. Foi-lhes também aconselhada a prática de exercício físico após as refeições principais para controlar as glicemias pós-prandiais.

Resultados

Na análise foram incluídos dados de 257 grávidas, estratificados de acordo com o seu IMC prévio (tabela 1). Das grávidas, 117 eram normoponderais (45%), 84 tinham excesso de peso (33%) e 56 tinham obesidade (22%) antes de engravidar. Em média, as mulheres com obesidade tinham idade mais avançada ($34 \pm 4,6$) e um ganho ponderal menor ($7,100 \pm 5,9$) do que as grávidas normoponderais e com excesso de peso. Relativamente ao recém-nascido, as mulheres com obesidade tiveram, em média, os bebés mais pesados ($3.207,7 \pm 558,0$), 12,3% tiveram partos pré-termo e, mais de metade, 34 tiveram parto por cesariana (59,6%). Quando analisamos os níveis de HbA1c constatamos que este marcador é mais elevado nas mulheres com obesidade. Em relação à necessidade do uso de insulina durante a gravidez, 13,8% das mulheres com peso prévio normal, 28% com excesso de peso e 42,1% das mulheres com obesidade necessitaram do uso de insulina. Em relação ao percentil de peso à nascença, 4,3% das mulheres com peso prévio normal, 9,8% com excesso de peso e 19,3% com obesidade deram à luz bebés GIG.

A prevalência de macrosomia neste estudo foi de 2%. Todos os bebés macrosômicos provêm de mulheres com excesso de peso ou obesidade, pelo que nenhuma mulher com peso normal teve filhos com peso superior a 4.000 g.

As normoponderais foram o grupo com maior percentagem de GPI e as mulheres com excesso de peso e obesidade foram os grupos que mais excederam as recomendações de ganho ponderal.

Em relação aos fatores de risco para desenvolvimento da DG, 112 grávidas tinham familiares do 1.º grau com diabetes (43,8%), 73 tinham idade superior a 35 anos (20,3%), 52 tinham outros familiares diabéticos (20,3%) e 35 tinham historial de DG prévia (13,7%). Atabela 2 mostra que o IMC prévio ($p < 0,001$), ganho ponderal ($p < 0,002$), idade gestacional no parto ($p < 0,001$) e o sexo do bebé ($p < 0,013$) são variáveis preditivas do peso à nascença. A história de macrosomia fetal prévia e a HbA1c no 3.º trimestre, embora demonstrem uma relação positiva, não apresentaram significado estatístico.

No grupo com peso prévio normal a prevalência de GIG foi baixa (tabela 3). Contudo, nas mulheres com GPS esta prevalência foi de 20%. No grupo da obesidade podemos constatar

Tabela 1
Análise da população

	Normoponderal n = 117	Excesso de Peso n = 84	Obesidade ^a n = 56
Idade (anos) ω	30,0 \pm 4,7	33,0 \pm 5,5	34 \pm 4,7
Ganho ponderal (kg) ω	10,735 \pm 4,2	10,517 \pm 5,5	7,100 \pm 5,9
Peso do bebê à nascença (g) ω	2992,85 \pm 429,9	3129,98 \pm 443,0	3207,7 \pm 558,0
Semana do parto (semanas) ω	38,09 \pm 1,2	38,10 \pm 1,0	37,83 \pm 1,8
Idade de diagnóstico (semanas) ω	30,55 \pm 4,2	29,41 \pm 5,8	25,49 \pm 8,5
HbA1c no 3.º trimestre (%) ω	5,11 \pm 0,4	5,29 \pm 0,4	5,32 \pm 0,4
Terapêutica			
TN ^b	86,2% (100)	72% (59)	57,9% (33)
TN + Insulina	13,8% (16)	28% (23)	42,1% (24)
Tipo de parto			
Eutócito	44,0% (51)	54,9% (45)	38,6% (22)
Distócito	11,2% (13)	8,5% (7)	1,8% (1)
Cesariana	44,8% (52)	36,6% (30)	59,6% (34)
Semanas de gestação^c			
< 37 semanas	7,8% (9)	4,9% (4)	12,3% (7)
\geq 37 semanas	92,2% (107)	95,1% (78)	87,7% (50)
Escolaridade			
\leq 9.º ano	57,5% (50)	69,8% (44)	77,3% (34)
10.º-12.º ano	23,0% (20)	22,2% (14)	20,5% (9)
Licenciatura ou mestrado	19,5% (17)	7,9% (5)	2,3% (1)
Percentil^d			
LIG	4,3% (5)	1,2% (1)	1,8% (1)
AIG	91,4% (106)	89,0% (73)	78,9% (45)
GIG	4,3% (5)	9,8% (8)	19,3% (11)
Macrossomia ^e ganho ponderal ^e	0% (0)	2,4% (6)	5,3% (14)
GPI	59,5% (69)	23,8% (20)	33,3% (19)
GPA	31,9% (37)	36,9% (31)	31,6% (18)
GPS	8,6% (10)	39,3% (33)	35,5% (20)

ω : valores correspondem à média \pm desvio padrão; GPI: ganho ponderal inferior às recomendações; GPA: ganho ponderal adequado às recomendações; GPS: ganho ponderal superior às recomendações - IOM.

^a IMC (kg/m²). Normoponderal - 18,5-24,9 kg/m²; excesso de peso - 25-29,9; obesidade - \geq 30.

^b TN: terapêutica nutricional.

^c \geq 37 semanas: recém-nascido de termo; < 37 semanas: recém-nascido pré-termo.

^d LIG: leve para a idade gestacional; AIG: adequado à idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional.

^e Macrossomia: peso à nascença igual ou superior a 4.000 g.

que independentemente do ganho ponderal a percentagem de GIG é superior a 15%, registando-se a percentagem máxima no grupo com GPS (26,3%). À medida que o IMC aumenta, o risco de recém-nascidos GIG também se eleva (tabela 4). Uma mulher com obesidade apresentou 3,5 mais probabilidade (*odds*) de ter um filho GIG do que uma mãe normoponderal. As mulheres com GPS apresentaram o dobro do risco de ter recém-nascidos GIG.

Discussão

No estudo foi analisado o efeito do ganho ponderal sobre o peso do recém-nascido nas 3 classes de IMC mais prevalentes na população em causa.

A probabilidade (*odds*) de nascimento de bebês GIG foi cerca de 1,4 vezes superior nas mulheres com excesso de peso e 3,5 vezes nas mulheres com obesidade, em comparação com as

Tabela 2

Modelo final de regressão linear multivariada

	B	p
Constante	-5.564,756	< 0,001*
IMC prévio	26,456	< 0,001*
Ganho ponderal	16,865	0,002*
Idade gestacional no parto	175,722	< 0,001*
Bebé do sexo masculino	132,106	0,013*
Macrossomia fetal prévia	342,414	0,070
HbA1c no 3.º trimestre	132,925	0,068

B = Coeficiente da regressão linear (aumento do peso à nascença [g]); R = 0,623, p < 0,001.

* Valores com significado estatístico (p < 0,05).

Tabela 3

Frequência de nascimentos acima do percentil 90 de acordo com o IMC prévio e as recomendações do IOM

Classes de IMC	Ganho ponderal da grávida	% de recém-nascidos com percentil de peso > 90
Normoponderal	GPI	1,6
	GPA	5,6
	GPS	20,0
Excesso de peso	GPI	0,0
	GPA	10,0
	GPS	15,8
Obesidade ¹	GPI	15,8
	GPA	16,7

IMC (kg/m²). Normoponderal - 18,5-24,9; excesso de peso - 25-29,9; obesidade - \geq 30.

GPI: ganho ponderal inferior às recomendações; GPA: ganho ponderal adequado às recomendações; GPS: ganho ponderal superior às recomendações - IOM.

Tabela 4

Risco de nascimento acima do percentil 90

	OR (p)
Normoponderal	Referência
Excesso de peso	1,383 (0,605)
Obesidade ¹	3,553 (0,330)
GPA	Referência
GPS ²	2,007 (0,173)

IMC (kg/m²). Normoponderal - 18,5-24,9; excesso de peso - 25-29,9; obesidade - \geq 30.

GPI: ganho ponderal inferior às recomendações; GPA: ganho ponderal adequado às recomendações; GPS: ganho ponderal superior às recomendações - IOM.

normoponderais, independentemente do ganho ponderal materno. Assim, uma mulher com IMC prévio superior ao considerado normal apresentou risco aumentado de dar à luz um bebê GIG. O risco também parece elevar-se quando se considera o ganho ponderal independentemente do IMC prévio. Mulheres que tiveram GPS apresentaram 2 vezes mais probabilidade de dar à luz um bebê GIG. No presente estudo, apesar de se verificar uma associação positiva entre o IMC prévio, GPS e a possibilidade do nascimento de recém-nascidos GIG, os resultados não foram estatisticamente significativos. O número de variáveis analisadas requerem um tamanho amostral superior, para clarificar se os efeitos estão relacionados ou ocorreram aleatoriamente.

As análises multivariadas desenvolvidas neste estudo evidenciaram que maior IMC prévio ($p < 0,001$), maior ganho ponderal ($p = 0,002$), idade gestacional no parto superior ($p < 0,001$) e o sexo masculino ($p = 0,013$) são preditivos de peso superior do recém-nascido. O coeficiente da regressão linear (B) dá-nos a informação de quantos gramas aumenta o peso à nascença. Em comparação com outros estudos, *Kac e Velásquez-Meléndez* revelam que mulheres com ganho de peso gestacional excessivo apresentaram 5,83 vezes (IC 95%: 1,51-22,48) mais probabilidade de ter recém-nascido com macrosomia⁴¹. *Hillier et al.* concluíram que o GPS praticamente dobra o risco de macrosomia⁴², assim como aumenta o risco de desenvolvimento de cancro da mama no futuro⁴³.

No presente estudo, 55% das grávidas tinham excesso de peso ou obesidade prévia. Segundo *McIntyre et al.* o IMC materno elevado, independente da glicemia, está fortemente relacionado com o aumento da frequência de complicações na gravidez, em especial relacionadas ao crescimento fetal excessivo e adiposidade⁴⁴. Assim, os fetos expostos *in útero* a diabetes e obesidade materna têm um risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica na infância⁴⁵, tal como DM tipo 2 no futuro⁴⁶.

Em média, ao nascer, um bebê do sexo masculino apresentou mais 132,1 g do que um bebê do sexo feminino, o que vai de encontro ao estudo de *Catalano, Drago e Amini*, que descrevem um peso ao nascer por parte dos rapazes 176 g superior ao das raparigas⁴⁷.

Neste estudo 5,3% das grávidas com obesidade e 2,4% com excesso de peso tiveram bebês macrossômicos, o que representa 2% da população total. Estes valores são inferiores aos encontrados num estudo recente por *Ouzounian et al.* em que a prevalência de recém-nascidos macrossômicos foi de 7,4% em mulheres com peso prévio normal, 11,4% com excesso de peso e 19% no grupo de mulheres com obesidade⁴⁸. É provável que a baixa prevalência de macrosomia encontrada se deva ao acompanhamento regular, com planos alimentares individualizados, em função do controlo glicémico e, se necessário, do recurso à insulina. Desta forma pode-se especular que, dado o sucesso do acompanhamento, estas mulheres não sofreram alterações metabólicas que afetassem o meio intrauterino de forma a impulsionar o crescimento fetal excessivo. *Gillman et al.* acompanharam crianças cujas mães tiveram DG na gravidez e fizeram parte do grupo de intervenção, embora a percentagem de recém-nascidos com macrosomia tivesse sido substancialmente inferior no grupo intervenção em relação ao grupo controlo (5,3 vs 21,9%), aos 4-5 anos, 33 e 27,6% das crianças apresentavam percentil de peso acima dos 85⁴⁹. O simples facto de nascer de uma mãe com DG aumenta o risco de excesso de peso no futuro⁵⁰. Segundo *Catalano et al.* os filhos de mulheres com DG, mesmo quando nasceram AIG, apresentaram aumento da gordura corporal em comparação com filhos de mulheres com tolerância normal à glicose. Este aumento da gordura corporal pode ser um fator de risco para a obesidade na infância e idade adulta⁵¹. Num estudo que acompanha o crescimento de crianças expostas e não expostas à DG no útero, *Crume et al.* verificaram um crescimento semelhante na infância nos 2 grupos, no entanto, constataram um aumento do IMC dos 10-13 anos nas crianças expostas à diabetes *in utero*. Põe como hipótese a predisposição genética e o

facto de a diabetes alterar o metabolismo lipídico, resultando numa desregulação adipocitária e posteriormente a acumulação de ácidos gordos no feto⁵².

Neste estudo, o ganho ponderal nas grávidas com obesidade (7,100 kg \pm 5,9) foi menor do que nas grávidas com peso normal e excesso de peso (10,735 kg \pm 4,2 e 10,517 \pm 5,5), respetivamente. Estes valores vão de encontro ao referido no estudo *Butte et al.* em que ganho ponderal das mulheres com excesso de peso prévio foi relatado como sendo semelhante ao das mulheres com baixo peso e com peso normal, enquanto mulheres obesas tendem a ganhar menos peso⁵³. No seu estudo, *Gunderson et al.* verificaram que as mulheres com excesso de peso prévio à gravidez tiveram um ganho de peso superior às mulheres com IMC anterior normal⁵⁴. Numa recente revisão sobre o tema, *Morisset et al.* concluem que nenhum dos estudos com restrição de energia para controlar a glicemia e ganho de peso gestacional demonstraram um aumento significativo de corpos cetónicos ou resultados adversos na gravidez. Pelo contrário revelou-se que a restrição energética levou a menor ganho de peso gestacional, benéfico na melhoria do controlo glicémico²². *Hillier et al.* sugerem que o tratamento da DG diminui o risco de obesidade infantil, através de mecanismos de *imprinting* genéticos que ocorrem nas mulheres com diabetes na gravidez²⁵.

Relativamente ao ganho ponderal, 39,3% das mulheres com excesso de peso e 35,5% das mulheres com obesidade excederam as recomendações do IOM. Como a DG é habitualmente diagnosticada no terceiro trimestre de gravidez, esta situação pode ter ocorrido por ganho ponderal excessivo no início da gravidez, o que também poderá ter contribuído para o aparecimento da DG. Num estudo recente de *Morisset et al.*, cujo objetivo era detalhar o ganho de peso gestacional e relacioná-lo com o aparecimento de DG, estes identificaram o ganho ponderal durante o primeiro trimestre como um fator de risco para o aparecimento da DG⁵⁵.

Na análise multivariada, a HbA1c no terceiro trimestre, mesmo dentro dos valores de referência, revelou uma relação positiva entre o seu aumento e o peso do recém-nascido. Embora a HbA1c seja um indicador útil do controlo metabólico nos últimos 3 meses, não reflete a complexidade do controle glicémico nem as variações e amplitudes de glicemia a curto prazo⁵⁶. Na revisão recente de *Katon et al.* elevados níveis deste marcador no diagnóstico são associados ao risco de intolerância à glicose no pós-parto e DM tipo 2. Apesar de não ser um excelente indicador, após o diagnóstico, os valores de HbA1c podem ser úteis para identificar mulheres em risco de ter bebês GIG e macrossômicos⁵⁷.

Neste estudo há maior prevalência de nascimentos pré-termo e cesariana nas mulheres com obesidade prévia, o que está de acordo com um estudo de *Rowlands et al.* e indica que a obesidade materna está associada com o risco de nascimentos pré-termo⁵⁸ e cesarianas⁵⁹.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o facto de ter havido pouco controlo sobre o mesmo (uma vez que é retrospectivo), o peso prévio à gravidez foi relatado e não medido/avaliado, a data do diagnóstico e do início da TN foi não foi igual em todas as grávidas e estas não realizaram a última consulta antes do parto com a mesma idade gestacional.

São vários os fatores que influenciam o risco da DG, contribuem para macrosomia fetal e nascimento de GIG, e que devem ser considerados na elaboração de estratégias nutricionais. Para prevenir o aparecimento da DG seria útil facultar orientação nutricional às mulheres em idade fértil de modo a diminuírem a ingestão de gordura saturada, aumentarem a ingestão de fibras, HC de baixo IG e apresentarem peso adequado no início da gravidez⁶⁰. Para a grávida, seria importante um GPA para evitar o nascimento de bebês GIG. Através da monitorização do ganho ponderal na gravidez contribui-se não só para diminuir o risco de complicações para a mãe e feto, mas também para ajudar a evitar a retenção de peso pós-parto. Caso se verifique o diagnóstico da DG, as grávidas devem

ser referenciadas para a consulta de nutrição, que deve acontecer no máximo uma semana após o diagnóstico para evitar a exposição da mãe e feto às hiperglicemias⁶⁰. É essencial a prescrição de um plano alimentar individualizado e aconselhamento em função dos hábitos culturais, IMC prévio, ganho ponderal, atividade física e controlo metabólico. Assim, minimizam-se as complicações para grávida e para o feto e transmitem-se estratégias nutricionais a serem utilizadas no pós-parto, úteis para prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas como a diabetes e obesidade no futuro.

Em conclusão, no presente estudo há evidência de uma relação positiva entre o IMC prévio à gravidez, GPS e nascimento de bebês GIG, ou seja, elevado IMC prévio e GPS aumentam o risco de nascimento de GIG, sendo preditivos de peso superior do recém-nascido. Serão necessários mais estudos que acompanhem mulheres em idade fértil e durante a gravidez para recolher a história alimentar e influência no processo da diabetes, assim como ensaios intensivos de estratégias alimentares capazes de assinalar recomendações nutricionais específicas em grávidas com DG.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- American Diabetes A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S103–5. Epub 2002/12/28. PubMed PMID: 12502631.
- Kim C. Gestational diabetes: Risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2010;2:339–51. Epub 2010/12/15. doi: 10.2147/IJWH.S13333. PubMed PMID: 21151681.
- Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Relatório do Consenso sobre Diabetes e Gravidez. 2011.
- Nolan CJ. Controversies in gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:37–49. Epub 2010/12/01. doi: S1521-6934(10)00127-6 [pii] 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.004. PubMed PMID: 21115402.
- Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):329–42. Epub 2011/02/26. doi: S1521-6934(11)00020-4 [pii] 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.007. PubMed PMID: 21349772.
- Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herring AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995–2003. *BJOG*. 2008;115(8):969–78. Epub 2008/07/25. doi: S001763 [pii] 10.1111/j.1471-0528.2008.01763.x. PubMed PMID: 18651880.
- van der Ploeg HP, Anna V, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*. 2008;31:2288–93. doi: 10.2337/dc08-1038. PubMed PMID: ISI: 000261552500014.
- Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2010. 2010.
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:964–8. Epub 2004/10/07. doi: S0002937804005368 [pii] 10.1016/j.ajog.2004.05.052. PubMed PMID: 15467573.
- American Dietetic Association, American Society of Nutrition, Siega-Riz AM, King JC. Position of the American Dietetic Association and American Society for Nutrition: Obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:918–27. Epub 2009/05/06. PubMed PMID: 19412993.
- Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:2070–6. Epub 2007/04/10. doi: dc06-2559a [pii] 10.2337/dc06-2559a. PubMed PMID: 17416786.
- Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:77–84. Epub 2008/10/18. doi: S1744-165X(08)00113-3 [pii] 10.1016/j.siny.2008.09.002. PubMed PMID: 18926784.
- Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: Prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:70–6. Epub 2009/11/10. doi: S1744-165X(09)00098-5 [pii] 10.1016/j.siny.2009.09.006. PubMed PMID: 19896913.
- Heslehurst N, Simpson H, Eells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9:635–83. Epub 2008/08/05. doi: OBR511 [pii] 10.1111/j.1467-789X.2008.00511.x. PubMed PMID: 18673307.
- Dennedy MC, Dunne F. The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:573–89. Epub 2010/09/14. doi: S1521-690X(10)00058-8 [pii] 10.1016/j.beem.2010.06.001. PubMed PMID: 20832737.
- Moreira P, Padez C, Mourao-Carvalho I, Rosado V. Maternal weight gain during pregnancy and overweight in Portuguese children. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:608–14. Epub 2007/03/27. doi: 0803582 [pii] 10.1038/sj.ijo.0803582. PubMed PMID: 17384661.
- Institute of MNR. Council. 2009. Epub 2010/07/30. doi: NBK32813 [bookaccession]. PubMed PMID: 20669500.
- Keppel KG, Taffel SM. Pregnancy-related weight gain and retention: Implications of the 1990 Institute of Medicine guidelines. *Am J Public Health*. 1993;83:1100–3. Epub 1993/08/01. PubMed PMID: 8342716.
- Soltani H, Fraser RB. A longitudinal study of maternal anthropometric changes in normal weight, overweight and obese women during pregnancy and postpartum. *Br J Nutr*. 2000;84:95–101. Epub 2000/08/29. doi: S0007114500001276 [pii] PubMed PMID: 10961165.
- Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: Perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1015–22. Epub 2008/11/04. doi: 112/5/1015 [pii] 10.1097/AOG.0b013e31818b5dd9. PubMed PMID: 18978100.
- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10:194–203. Epub 2008/12/06. doi: OBR541 [pii] 10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x. PubMed PMID: 19055539.
- Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tcherno A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: A review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:17–25. Epub 2009/11/28. doi: 10.1002/dmrr.1053. PubMed PMID: 19943327.
- Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: Association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2003;102:850–6. Epub 2003/10/11. doi: S0029784403006616 [pii] PubMed PMID: 14551018.
- Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: Health risks and management. *Postgrad Med J*. 2011;87:417–27. Epub 2011/03/04. doi: pgmj.2010.109157 [pii] 10.1136/pgmj.2010.109157. PubMed PMID: 21368321.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30:2287–92. Epub 2007/05/24. doi: dc06-2361 [pii] 10.2337/dc06-2361. PubMed PMID: 17519427.
- Group HSCR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58:453–9. Epub 2008/11/18. doi: db08-1112 [pii] 10.2337/db08-1112. PubMed PMID: 19011170.
- Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111:9–14. Epub 2003/10/15. doi: S0301211503001544 [pii] PubMed PMID: 14557004.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71:159–63. Epub 1967/08/01. PubMed PMID: 6029463.
- Lubchenco LOHC, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37:403–8.
- Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bruhrer C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1745–50. Epub 2005/06/29. doi: 28/7/1745 [pii] PubMed PMID: 15983329.
- Reader D, Splett P, Gunderson EP. Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1426–33. Epub 2006/09/12. doi: S0002-8223(06)01386-1 [pii] 10.1016/j.jada.2006.06.009. PubMed PMID: 16963348.
- Reader DM. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S188–93. Epub 2008/02/27. doi: 30/Supplement_2/S188 [pii] 10.2337/dc07-s214. PubMed PMID: 17596470.
- American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27.
- Dornhorst A, Frost G. The principles of dietary management of gestational diabetes: Reflection on current evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2002;15:145–56. quiz 57–9. Epub 2002/04/26. doi: 344 [pii]. PubMed PMID: 11972744.
- American Diabetes Association Task Force for Writing Nutrition P, Recommendations for the Management of D, Related C. American Diabetes Association position statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:109–18. Epub 2002/01/17. PubMed PMID: 11794490.
- Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32:996–1000. doi: Doi 10.2337/Dc09-0007. PubMed PMID: ISI: 000266522200005.
- Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:188–93. Epub 2004/01/30. doi: S0002937803009517 [pii] PubMed PMID: 14749658.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768–73. Epub 1982/12/01. doi: 0002-9378(82)90349-0 [pii] PubMed PMID: 7148898.

39. WHO Expert Committee. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. 1995.
40. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Relatório de Consenso: Diabetes e Gravidez. 1999.
41. Kac G, Velásquez-Meléndez G. Ganho de peso gestacional e macrosomia em uma coorte de mães e filhos. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:47–53.
42. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1007–14. Epub 2008/11/04. doi: 112/5/1007 [pii] 10.1097/AOG.0b013e31818a9779. PubMed PMID: 18978099.
43. Hilakivi-Clarke L, Luoto R, Huttunen T, Koskenvuo M. Pregnancy weight gain and premenopausal breast cancer risk. *J Reprod Med*. 2005;50:811–6. Epub 2006/01/20. PubMed PMID: 16419626.
44. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with maternal body mass index. *BJOG*. 2010;117:575–84. Epub 2010/01/22. doi: BJO2486 [pii] 10.1111/j.1471-0528.2009.02486.x. PubMed PMID: 20089115.
45. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290–6. Epub 2005/03/03. doi: 115/3/e290 [pii] 10.1542/peds.2004-1808. PubMed PMID: 15741354.
46. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, d'Agostino Jr RB, Liese AD, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008;31:1422–6. Epub 2008/04/01. doi: dc07-2417 [pii] 10.2337/dc07-2417. PubMed PMID: 18375420.
47. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1459–63. Epub 1995/05/01. doi: 0002-9378(95)90478-6 [pii] PubMed PMID: 7755054.
48. Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, et al. Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol*. 2011. Epub 2011/03/05. doi: jp201115 [pii] 10.1038/jp.2011.15. PubMed PMID: 21372797.
49. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care*. 2010;33:964–8. Epub 2010/02/13. doi: dc09-1810 [pii] 10.2337/dc09-1810. PubMed PMID: 20150300.
50. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111:e221–6. Epub 2003/03/04. PubMed PMID: 12612275.
51. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1698–704. doi: 10.1016/S0002-9378(03)00828-7. PubMed PMID: ISI: 000187853900048.
52. Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: The EPOCH study. *J Pediatr*. 2011;158:941–6. Epub 2011/01/18. doi: S0022-3476(10)01087-5 [pii] 10.1016/j.jpeds.2010.12.007. PubMed PMID: 21238981.
53. Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO. Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1423–32. Epub 2003/11/25. doi: S0002937803005969 [pii] PubMed PMID: 14634581.
54. Gunderson EP, Murtaugh MA, Lewis CE, Quesenberry CP, West DS, Sidney S. Excess gains in weight and waist circumference associated with child-bearing: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:525–35. Epub 2004/02/11. doi: 10.1038/sj.ijo.08025510802551 [pii] PubMed PMID: 14770188.
55. Morisset AS, Tchernof A, Dube MC, Veillette J, Weisnagel SJ, Robitaille J. Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20:375–80. Epub 2011/02/22. doi: 10.1089/jwh.2010.2252. PubMed PMID: 21332414.
56. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:65–76. Epub 2010/12/28. doi: S1521-6934(10)00125-2 [pii] 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.002. PubMed PMID: 21186142.
57. Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: An epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:265–76. Epub 2011/04/08. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01195.x. PubMed PMID: 21470266.
58. Rowlands I, Graves N, de Jersey S, McIntyre HD, Callaway L. Obesity in pregnancy: Outcomes and economics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:94–9. Epub 2009/10/13. doi: S1744-165X(09)00089-4 [pii] 10.1016/j.siny.2009.09.003. PubMed PMID: 19819773.
59. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2007;8:385–94. Epub 2007/08/25. doi: OBR397 [pii] 10.1111/j.1467-789X.2007.00397.x. PubMed PMID: 17716296.
60. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:271–91. Epub 2006/05/18. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132249. PubMed PMID: 16704347.



Revisão

Doença da tiróide secundária a radioterapia

Joana Couto*, Ana Paula Santos e Isabel Torres

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia FG do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 9 de novembro de 2012

Aceite a 10 de junho de 2013

On-line a 29 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Tiróide
Radiação
Carcinoma
Hipotiroidismo

Keywords:

Thyroid
Radiation
Carcinoma
Hypothyroidism

R E S U M O

A glândula tiroideia é particularmente sensível aos efeitos da exposição a radiação e a disfunção tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada. As sequelas da irradiação tiroideia direta incluem: hipotiroidismo, tiroidite, doença de Graves, adenomas, bócio multinodular e carcinoma. O hipotiroidismo primário constitui a manifestação mais frequente dos efeitos da radiação sobre a tiroide. A sua irradiação determina um efeito carcinogénico importante nas crianças e aparentemente limitado nos adultos. Embora não seja consensual, muitos estudos verificaram que o risco de hipotiroidismo aumenta proporcionalmente à dose administrada, enquanto o risco de desenvolver uma neoplasia maligna é máximo com doses relativamente baixas, declinando a partir de doses mais elevadas. Atendendo ao longo período entre a RT e o aparecimento de lesões neoplásicas malignas, torna-se fundamental um follow-up a longo prazo dos sobreviventes de cancro na infância. Doentes submetidos a RT cervical por qualquer causa devem manter vigilância prolongada, uma vez que as consequências funcionais da RT cervical sobre a tiroide também se podem manifestar tardiamente. Uma vez que os doentes irradiados apresentam um risco elevado de desenvolver complicações subsequentes, deverá ser definido um plano de vigilância específico das mesmas e a instituição atempada de terapêutica, caso se justifique.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Radiotherapy induced thyroid disorders

A B S T R A C T

The thyroid gland is particularly sensitive to the effects of exposure to radiation and thyroid dysfunction is a frequent consequence that is often underestimated. The direct effects of thyroid irradiation include: hypothyroidism, thyroiditis, Graves' disease, adenomas, multinodular goiter and carcinoma. Primary hypothyroidism is the most common manifestation of radiation effects on thyroid gland. Thyroid's irradiation presents a significant carcinogenic effect in children but in adults it is apparently limited. Although not consensual, many studies found that the risk of hypothyroidism increases with higher doses of radiation, while the risk of developing a malignant tumor is considerable at relatively low doses, declining with very high doses. Given the long period between RT and the onset of malignant neoplastic lesions, it is essential to provide long-term follow-up for the survivors of childhood cancer. Other patients should also maintain extended surveillance because of late functional consequences of cervical RT. Since patients undergoing thyroid irradiation are at high risk of developing subsequent complications, a specific follow-up plan should be defined and therapy should be promptly provided, if appropriate.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A radioterapia (RT) é frequentemente utilizada no tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, sendo praticamente inevitável a exposição de estruturas e órgãos «não-alvo»¹. Tal pode ter

consequências funcionais a nível da pele, mucosas, glândulas salivares e da glândula tiroideia². Sabe-se que esta última é particularmente sensível aos efeitos da exposição a radiação e a disfunção tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada da mesma¹. As sequelas da irradiação tiroideia direta podem incluir: hipotiroidismo, tiroidite, doença de Graves, adenomas, bócio multinodular e carcinoma. O hipotiroidismo primário constitui a manifestação mais frequente da irradiação da glândula³. As consequências da irradiação da tiroide podem manifestar-se

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joanamcouto@hotmail.com (J. Couto).

numa fase inicial (cerca de 2 meses após tratamento) ou mais tardia^{1,4-7}, com provável impacto na qualidade de vida dos doentes.

Mecanismos de lesão

O mecanismo subjacente à disfunção tiroideia associada à RT não está esclarecido, mas será provavelmente multifatorial. A disfunção tiroideia pós-RT cervical será causada por lesão vascular, lesão celular direta e lesão da cápsula da glândula. Julga-se também que poderá estar relacionada com mecanismos imunológicos^{4,5,8}. Nos doentes submetidos a cirurgia cervical, a lesão direta da glândula e o dano vascular também poderão contribuir para a disfunção tiroideia². A aterosclerose da artéria carótida após RT também poderá ter um papel etiológico, já que pode resultar em isquemia da tiroide⁹. As alterações histológicas verificadas dependem da dose de radiação e do tempo após exposição^{3,10}. O exame histológico da glândula após exposição a radiação mostrou lesão vascular e folicular após doses de apenas 2,25 Gy⁴. Contudo, foi sugerido que os efeitos agudos serão consequência sobretudo da lesão direta do parênquima e os tardios da lesão vascular⁶. A diminuição do volume da glândula, em provável relação com os mecanismos supracitados, foi verificada em alguns estudos^{11,12}.

Tipo de alterações

Lesões neoplásicas

A radiação é um agente carcinogénico que, interagindo com o DNA, pode originar mutações. Células irradiadas também apresentam instabilidade genómica, tal como as células adjacentes não irradiadas (efeito *bystander*)¹³.

A glândula tiroideia nas crianças é particularmente sensível aos efeitos carcinogénicos da radiação e a exposição à mesma durante a infância é um dos fatores de risco estabelecidos de desenvolvimento de carcinoma da tiroide¹⁴⁻¹⁸. Tal é apoiado por estudos envolvendo os sobreviventes de bombas atômicas e doentes expostos a radiação por patologia benigna ou maligna, durante a infância, que mostraram um aumento significativo do risco de desenvolvimento de lesões tumorais^{14,19-21}.

O carcinoma da tiroide relacionado com a exposição a radiação é frequentemente precedido por adenomas, podendo também surgir simultaneamente. Estima-se que cerca de 30-50% das lesões neoplásicas diagnosticadas em doentes submetidos a RT cervical na infância correspondam a carcinomas da tiroide^{22,23}. O tipo histológico mais frequentemente associado é o carcinoma papilar, quer em doentes submetidos a RT cervical por outra neoplasia quer em vítimas do acidente de Chernobyl (70-97% dos casos)^{17,22,24}.

Os indivíduos do sexo feminino apresentam um risco de desenvolver patologia nodular da tiroide (benigna ou maligna) cerca de 2 vezes superior, após a irradiação durante a infância^{14,22,25}. Contudo, sabe-se que as mulheres têm maior incidência natural de carcinoma da tiroide. O período de latência desde a RT até ao desenvolvimento de nódulos tiroideus é de entre 5-10 anos^{22,26,27} e um tempo menor encontra-se associado a um risco de recidiva superior³. Julga-se que os carcinomas tiroideus que surgem em doentes irradiados têm um comportamento semelhante aos de doentes não irradiados^{14,28}. O estudo de Vivanco et al. avaliou a ocorrência de patologia nodular da tiroide (benigna ou maligna) em crianças com neoplasia hematológica maligna submetidas a irradiação corporal total fracionada (pré- transplante de medula óssea). A incidência cumulativa em 10 anos de patologia nodular da tiroide benigna e maligna foi de respetivamente 16% (IC 95%: 4-27) e 8% (IC 95%: 0-16)²³.

Relativamente ao desenvolvimento de lesões malignas, o estudo de Ron et al. descreve um excesso de risco relativo significativo por Gy de 7,7 (IC 95%: 2,1-28,7) e um excesso de risco absoluto de 4,4

por 10.000 pessoas/ano por Gy para os indivíduos expostos antes dos 15 anos (IC 95%: 1,9-10,1). O risco relativo aumenta aos 10-15 anos após exposição e é máximo aos 15-30 anos, declinando a partir daí, sendo ainda aparente um excesso de risco aos 40 anos após irradiação da glândula. Verificou-se um aumento significativo do risco com doses de apenas 0,1 Gy. Acima desta dose existe uma relação linear entre a dose de radiação e o risco de desenvolver carcinoma²⁶. Contudo, foi descrito que para doses superiores a 20-30 Gy (dependendo da série o risco diminui, provavelmente devido a morte celular^{25,29-31}). Nas crianças o risco é máximo quando a irradiação da tiroide ocorre antes dos 5 anos de idade³², sendo o excesso de risco muito inferior ou mesmo pouco significativo em adultos²⁶.

Em alguns estudos foi verificado que a quimioterapia não modifica o risco de desenvolvimento de lesões neoplásicas pós-RT^{24,25,29,33}. A terapêutica supressiva com tiroxina (TSH entre 0,4-0,6 mIU/ml) foi associada a uma diminuição das dimensões das lesões nodulares^{34,35}. Massimo et al. publicaram um estudo comparativo incluindo uma avaliação retrospectiva e prospetiva de doentes submetidos a RT envolvendo a região cervical. Após um seguimento mediano de 6 anos, concluiu-se haver uma menor incidência e menor dimensão de nódulos tiroideus no grupo da avaliação prospetiva, que estaria provavelmente relacionado com o tratamento mais precoce do hipotiroidismo³⁶. Um estudo realizado por Rabes et al. envolvendo 191 doentes com carcinoma papilar da tiroide (CPT) (crianças expostas a radiação ionizantes «pós- Chernobyl») verificou que os rearranjos do RET foram as alterações genéticas mais prevalentes³⁷. Foi verificado que o subtipo e as alterações moleculares «pós-Chernobyl» dependeram do tempo de latência: a maioria dos casos iniciais correspondeu a CPT com rearranjos no RET-PTC3 e mais tarde CPT com rearranjos RET-PTC1. Um pequeno número de outros rearranjos do RET foram também constatados, assim como rearranjos do BRAF^{13,38}. Contudo, o estudo de Eli-sei et al. mostrou que a prevalência de rearranjos do RET/PTC em neoplasias da tiroide de doentes irradiados não foi superior comparativamente aos doentes não irradiados³⁹.

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo primário é a manifestação mais frequente da lesão da glândula tiroideia após RT cervical^{3,5}. A incidência de hipotiroidismo secundário a RT descrita na literatura varia consoante as séries provavelmente devido à patologia de base, história de cirurgia cervical, diferenças no seguimento, pontos de corte analíticos e às distintas técnicas e doses de radiação.

Podem ser verificados níveis elevados de TSH a partir de apenas 4 semanas após a terapêutica² e foi demonstrado que o risco de hipotiroidismo aumenta com o tempo após exposição, podendo ser diagnosticado até cerca de 24 anos depois, embora se tenha encontrado heterogeneidade entre as séries^{5,8,40-43}. Contudo, a incidência mais elevada parece ocorrer nos primeiros 2 anos após tratamento⁴⁴⁻⁴⁶. Nos doentes submetidos a RT cervical por neoplasias malignas da cabeça e pescoço (NMCP), a incidência de hipotiroidismo clínico ou subclínico, variou entre 24-67%^{2,4,12,41,47-52}. Em algumas NMCP, nomeadamente o carcinoma da nasofaringe e algumas neoplasias da base do crânio, a irradiação da hipófise poderá contribuir para o desenvolvimento da referida disfunção^{1,53}.

O estudo prospetivo de Tell et al. incluindo 269 doentes irradiados por NMCP mostrou um risco significativo de hipotiroidismo clínico (15%) e subclínico (40%) aos 3 anos após RT cervical⁴⁷. Estima-se que o risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para clínico seja de 2-5% por ano⁵⁴.

Em relação aos doentes tratados por Linfoma de Hodgkin (LH), a incidência de hipotiroidismo parece ser superior à dos doentes que

realizaram RT por NMCP, o que poderá ser explicado por um período de seguimento superior, inerente à patologia em causa¹. Um estudo envolvendo 1.787 indivíduos com diagnóstico de LH de todas as idades mostrou um risco de hipotiroidismo (clínico ou subclínico) atingindo 47% aos 27 anos após a terapêutica. Cerca de metade deste risco foi verificado aos 5 anos pós-RT⁵⁵. Noutro estudo envolvendo sobreviventes de LH na infância, o risco de hipotiroidismo foi de 50% aos 20 anos após o diagnóstico⁴³.

Nos doentes submetidos a irradiação corporal total (transplante de medula óssea) a incidência de hipotiroidismo clínico ou subclínico estima-se que seja inferior, provavelmente relacionado com uma menor irradiação tiroideia, e na literatura revista a incidência variou entre 6,5-44%⁵⁶⁻⁵⁸. O risco de hipotiroidismo em doentes submetidos a irradiação por carcinoma da mama (nos casos em que foi dirigida à região supraclavicular, com campo envolvendo a tiroide), os dados revistos não são uniformes, tendo sido encontrada maior incidência da referida disfunção nestes doentes em alguns estudos⁵⁹⁻⁶¹, não sendo confirmada por outros⁶². Alguns fatores como a terapêutica hormonal com tamoxifeno e a quimioterapia poderão influenciar a avaliação e estudos adicionais nesta área serão necessários⁶². A dose de RT administrada e o volume da glândula irradiada parecem influenciar o desenvolvimento de hipotiroidismo^{12,43,63-65}. Bhandare et al. encontraram diferenças estatisticamente significativas na sua incidência entre doses diferentes de radiação. Para doses superiores a 45 Gy a incidência foi de 27% e 39% e para dose inferiores, de 21% (aos 5 e 10 anos após RT, respetivamente). No mesmo estudo foi verificado hipotiroidismo em 23-25% dos doentes cujo volume de glândula irradiado foi superior a 85%, enquanto para volumes inferiores a 50% foi constatado em 0-10% dos casos⁶³. Outros estudos não encontram diferenças na incidência de hipotiroidismo, dependentes da dose⁶⁶⁻⁶⁸. Uma meta-análise realizada por Vogelius et al. identificou 2 fatores de risco consistentemente associados ao desenvolvimento de hipotiroidismo após RT: antecedentes de cirurgia cervical e o sexo feminino. A quimioterapia não parece influenciar o risco do seu desenvolvimento⁶⁹. Outros fatores de risco identificados noutros estudos, embora com resultados mais heterogêneos entre si, incluem: raça caucasiana e realização concomitante de hemitiroidectomia e idade na altura do tratamento^{5,43,44,70}.

Outras alterações

Foram descritas em alguns estudos alterações menos frequentes, secundárias à irradiação da tiroide, sendo escassa a evidência disponível.

Num coorte de 1.791 doentes com antecedentes de LH na infância (*Childhood Cancer Survivor Study*), a incidência de hipertiroidismo foi de cerca de 5%, significativamente superior à do grupo controlo (RR, 8; P < 0,0001). O tempo médio entre o diagnóstico de LH e o desenvolvimento de hipertiroidismo foi de 8 anos (0-22 anos). A dose administrada e o tempo de latência foram ambos fatores preditivos independentes para o desenvolvimento de um quadro de hiperfunção da glândula^{30,43}.

O estudo de Hancock et al. em 1.787 doentes irradiados por LH identificou um quadro de hipertiroidismo em 34 doentes (1,9%), idêntico ao da doença de Graves em 30 doentes, apresentando uma glândula difusamente aumentada, níveis suprimidos de TSH e elevados de hormonas tiroideias, evidência de aumento da captação de iodo e presença de anticorpos antitiroideus. Dezassete destes desenvolveram oftalmopatia infiltrativa.

Neste estudo foram ainda identificados 6 casos de tiroidite, que desenvolveram sinais ligeiros e transitórios de tireotoxicose, sem dor ou aumento das dimensões da glândula, com alterações analíticas sugestivas de tireotoxicose, mas com baixa captação de iodo pela glândula. Todos estes doentes desenvolveram hipotiroidismo posteriormente³.

Outros estudos evidenciaram casos de tiroidite durante ou imediatamente após a RT, geralmente transitórios e na maioria dos casos subclínicos^{6,45}.

Lo Galbo et al. verificaram que cerca de 50% dos doentes com anticorpos antiperoxidase e antitiroglobulina doseáveis desenvolveram hipotiroidismo⁵.

Foi sugerido que nos doentes que realizaram RT por LH, a tiroidite observada pode ser causada parcialmente por alterações da regulação imunológica, uma vez que também ocorre em doentes com a mesma patologia, não irradiados⁷¹.

Na literatura revista não foi encontrada associação entre o doseamento de anticorpos antitiroideus antes da realização de RT e o desenvolvimento de alterações subsequentes.

O estudo de Bakhshandeh et al. avaliou 50 doentes durante a realização de RT cervical e verificou uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis médios de TSH (P < 0,0001) e aumento dos níveis de T4L (P < 0,0001) e T4 total (P < 0,022) durante a mesma, a partir de doses superiores a 12 Gy. Foram ainda encontradas alterações ecográficas sugestivas de fenómenos de tiroidite⁷².

Abordagem e prevenção

Face ao já descrito, o rastreio do hipotiroidismo está indicado em todos doentes submetidos a irradiação cervical⁷³. Não existe, porém, consenso acerca da periodicidade da avaliação clínica, analítica e imagiológica destes doentes⁷⁴. Há autores que defendem que a função tiroideia deverá ser avaliada antes da terapêutica, 4-6 semanas após e posteriormente em intervalos de 3-6 meses, durante pelo menos 5 anos². Garcia-Serra et al. sugerem avaliação da tireotropina a cada 6 meses durante os primeiros 5 anos e anualmente após⁷⁵. O estudo de Crom et al. envolveu a avaliação ecográfica tiroideia em 96 sobreviventes de doença oncológica em idade pediátrica submetidos a RT cervical (idade mediana 8,9 anos) e mostrou alterações da tiroide detetada ecograficamente em 44% dos doentes, que incluíam: heterogeneidade da glândula, cistos e nódulos (23%). É sugerida a sua realização cerca de um ano após o tratamento e depois periodicamente a cada 2-3 anos⁷⁶. Contudo, deverá ser tido em consideração que algumas alterações «benignas» serão observadas, o que pode conduzir a exames e procedimentos por vezes desnecessários⁷⁷. Apesar da ecografia constituir uma ferramenta importante para o diagnóstico de patologia tiroideia, alguns autores referem que por ser um método muito sensível, mas pouco específico, pode identificar alterações de significado clínico incerto pelo que o papel da avaliação ecográfica periódica ainda não se encontra esclarecido¹. Nos doentes com história de irradiação tiroideia na infância deve ser considerada CA de lesões infracentimétricas, segundo as recomendações da *American Thyroid Association*⁷⁸. A avaliação citológica poder ser dificultada pela presença de atipia induzida pela radiação¹⁰. A indicação para terapêutica de substituição também não é consensual, tendo sido sugerido o seu início em casos de hipotiroidismo clínico ou hipotiroidismo subclínico associado a sintomas, eventualmente atribuíveis a disfunção tiroideia². Outros autores recomendam o tratamento em doentes com valores de TSH superiores a 4,5 mIU/L⁷⁵. Ozawa et al. sugerem o início de terapêutica nos doentes com hipotiroidismo subclínico, particularmente naqueles com valores mais elevados de TSH⁴⁹. O tratamento supressivo com levotiroxina durante a RT em crianças mostrou ter efeito protetor relativamente ao hipotiroidismo primário³⁶, mas serão necessários mais estudos que o comprovem. Quanto à prevenção da disfunção tiroideia, será importante, nos doentes submetidos a cirurgia cervical não tiroideia, a preservação da integridade das estruturas vasculares que irrigam a glândula e a realização de lobectomia apenas quando

estritamente indicado⁷⁹. Várias modalidades e técnicas de RT foram utilizadas no sentido de diminuir a irradiação tiroideia, como barreiras físicas de proteção, RT hiperfracionada e RT com intensidade modulada, contudo, existem ainda poucos estudos que demonstrem a sua eficácia^{42,68,80}.

Conclusão

A toxicidade tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada da irradiação cervical.

A irradiação da tiroide encontra-se associada a um efeito carcinogénico importante nas crianças e aparentemente limitado nos adultos²².

Embora não seja consensual, muitos estudos verificaram que o risco de hipotireoidismo aumenta proporcionalmente à dose administrada, enquanto o risco de desenvolver uma neoplasia maligna é significativo com doses relativamente baixas, declinando a partir de doses mais elevadas.

Atendendo ao longo período entre a RT e o aparecimento de lesões neoplásicas malignas, torna-se fundamental um seguimento a longo prazo dos sobreviventes de cancro na infância, submetidas à referida terapêutica²⁴.

Também outros doentes devem manter vigilância prolongada, uma vez que as consequências funcionais da RT cervical sobre a tiroide também se podem manifestar tardiamente.

Uma vez que os doentes submetidos a irradiação tiroideia apresentam um risco elevado de desenvolver complicações subsequentes, deverá ser definido um plano de vigilância específico das mesmas e a instituição atempada de terapêutica, caso se justifique.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:369-84.
- Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: Incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:111-5.
- Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1165-70.
- Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;31:279-83.
- Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, Lips PT, Mary B, von Blomberg E, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: Are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol*. 2007;127:312-7.
- Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, Miyauchi K, Okagawa K. Acute radiation thyroiditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:1221-4.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011;99:1-5. Apr.
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325:599-605.
- Feehs RS, McQuirt WT, Bond MG. Irradiation: A significant factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:1135-7.
- Carr RF, Livolsi VA. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1989;64:825-9.
- Miller-Thomas MM, Kumar AJ, Sellin RV, Azimpoor S, Ang KK. The shrinking thyroid: How does thyroid size change following radiation therapy for laryngeal cancer? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:613-6.
- Lin Z, Wu VW, Lin J, Feng H, Chen L. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:19-23.
- Williams D. Radiation carcinogenesis: Lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2008;27:S9-18.
- Rubino C, Cailleux AF, de Vathaire F, Schlumberger M. Thyroid cancer after radiation exposure. *Eur J Cancer*. 2002;645-7.
- Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:292-306.
- dal Maso L, Bosetti C, la Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: An epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20:75-86.
- Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010;31:756-73.
- Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:244-50.
- Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: New evidence of thyroid cancer. *Lancet*. 2001;358:1965-6.
- Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot*. 2006;26:127-40.
- Schlumberger M, Cailleux AF, Suarez HG, de Vathaire F. Irradiation and second cancers. The thyroid as a case in point. *C R Acad Sci III*. 1999;322:205-13.
- Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, Lescoeur B, Yakoubian K, Carel JC, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:225-33.
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): A nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:2014-23.
- Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;174:741-52.
- 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;141:259-77.
- Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res*. 1992;131:98-111.
- Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1:82-91.
- Gray LH. 18th Annual Symposium on Experimental Cancer Research 1964. Williams and Wilkins; Baltimore, MD: 1965. Radiation biology and cancer. 1965:7-25.
- Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: Results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;174:840-50.
- Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregini E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: A retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer*. 2009;45:2546-51.
- Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Ped Oncol*. 2001;36:568-73.
- Tucker MA, Jones PH, Boice Jr JD, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res*. 1991;51:2885-8.
- Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4928-34.
- Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: A crossover placebo-controlled trial. *Clinical Endocrinology*. 2002;57:621-8.
- Massimino M, Gandola L, Collini P, Seregini E, Marchianò A, Serra A, et al. Thyroid-stimulating hormone suppression for protection against hypothyroidism due to craniospinal irradiation for childhood medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:404-10.
- Rabes HM. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:574-82.
- Diets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson C, et al. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adult cases with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:1049-60.
- Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: Studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3211-6.
- Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: a consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther*. 2005;1:142-6.
- Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2892-7.
- Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidism after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2001;51:599-604.
- Sklar C, Whittton 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;85:3227-32.
- Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:211-7.
- Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:439-44.
- Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: A consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther*. 2005;1:142-6.

46. Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:303–8.
47. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Viraniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terävä MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiation Oncol.* 2000;57:97–101.
48. Ozawa H, Saitou H, Mizutani K, Takata Y, Ogawa K. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2007;28:46–9.
49. Kumar S, Moorthy R, Dhanasekar G, Thompson S, Griffiths H. The incidence of thyroid dysfunction following radiotherapy for early stage carcinoma of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1519–22.
50. Koc M, Capoglu I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:150–3.
51. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol.* 1992;13:357–62.
52. Lam KSL, Tse VKC, 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;78:165–76.
53. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55–68.
54. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599–605.
55. Thomas O, Mahé M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:125–31.
56. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficits after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* 1992;67:1107–10.
57. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NKC. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med.* 1982;73:688–94.
58. Bruning P, Bonfrer J, de Jong-Bakker M, Nooyen W, Burgers M. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. *Br J Cancer.* 1985;51:659–63.
59. Joensuu H, Vlikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta Radiol Oncol.* 1986;25:167–70.
60. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørø T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: Comparison with controls from a population sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:764–70.
61. Smith GL, Smith BD, Giordano SH, Shih YC, Woodward WA, Strom EA, et al. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer.* 2008;112:1371–9.
62. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1131–9.
63. Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, Dale J, Stein ME. Postradiotherapy hypothyroidism: Radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol.* 1996;61:281–3.
64. Demirkaya M, Sevinir B, Sağlam H, Özkan L, Akacı O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:89–94.
65. Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, Koehler E, Phillips JG, Stinson S, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:468–76.
66. Norris AA, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Hypothyroidism when the thyroid is included only in the low neck field during head and neck radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:442–5.
67. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzi V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: A retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:144–50.
68. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: A literature-based meta-analysis. *Cancer.* 2011;117:5250–60.
69. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer.* 1981;47:2704–11.
70. Illés A, Bíró E, Miltényi Z, Keresztes K, Váróczy L, András C, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol.* 2003;109:11–7.
71. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, Nikoofar A, Edraki HR, Kazemnejad A. Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:198–203.
72. Weetman AP. Fortnightly review: Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. *BMJ.* 1997;314:1175–81.
73. lo Galbo AM, de Bree R, Lips P, Leemans CR. Detecting hypothyroidism after treatment for laryngeal or hypopharyngeal carcinomas: A nationwide survey in The Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:713–8.
74. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:255–8.
75. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MH. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:15–21.
76. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: A review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:12–28.
77. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214. N.
78. Brennan JA, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. *Laryngoscope.* 1991;101:929–34.
79. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1984;53:878–83.
80. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: A comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;50:1287–94.



Revisão

Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade

Gabriela Ribeiro^{a,*} e Osvaldo Santos^b^a Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal^b Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 9 de abril de 2013

Aceite a 17 de setembro de 2013

On-line a 31 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Obesidade

Hedônico

Recompensa alimentar

R E S U M O

A prevalência da obesidade está a aumentar na maioria dos países industrializados, e um dos principais determinantes desta epidemia relaciona-se com a ingestão alimentar excessiva, promovida pelo aumento da acessibilidade aos alimentos de elevada palatibilidade e elevada densidade energética. Como a capacidade em manter uma ingestão nutricional adequada é crítica para a sobrevivência, os mamíferos desenvolveram circuitos neurais extremamente complexos que modulam vários aspetos do comportamento alimentar. O hipotálamo e o tronco cerebral regulam poderosos mecanismos homeostáticos que tentam manter o peso corporal estável. No entanto, no ambiente obesogénico atual, a ingestão alimentar é amplamente determinada por fatores não homeostáticos, de natureza hedónica, processados principalmente em regiões corticolímbicas. Esta revisão descreve os principais mecanismos responsáveis pelo processamento da recompensa alimentar, a interação entre mecanismos homeostáticos e de recompensa, bem como as suas implicações na hiperfagia e na obesidade.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Food Reward: mechanisms involved and implications for obesity

A B S T R A C T

Obesity is on the rise in many industrialized countries, and a large part of this epidemic phenomenon is attributed to overeating induced by ubiquitous highly palatable and high energy density food cues. The ability to maintain adequate nutrient intake is critical for survival. Due to this, complex interrelated neuronal circuits have been developed in the mammalian brain to regulate many aspects of the feeding behavior. There are certain strong homeostatic mechanisms that are regulated by the hypothalamus and the brainstem, which sustain body weight. However, in the current “obesogenic” environment, food intake is largely determined by non-homeostatic or hedonic factors, primarily processed in corticolimbic and higher cortical brain regions. This paper presents a review that describes the mechanisms responsible for the processing of food reward, the interaction between homeostatic and reward mechanisms, as well as its implications in hyperphagia and obesity.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Obesity

Hedonic

Food reward

Introdução

A obesidade é desde o final do século XX, um dos maiores problemas de saúde pública, cujas consequências ultrapassam em muito as questões estéticas¹, na medida em que constituem fator de risco para várias patologias² e está associada a custos substanciais para os sistemas de saúde³. O padrão alimentar atual, por sua vez, é

caracterizado por uma grande abundância e variedade de alimentos ricos em açúcar e em gordura, com sabor apelativo e elevada densidade energética⁴. A combinação do sedentarismo com a acessibilidade permanente a alimentos de baixo custo e de elevada palatibilidade tem vindo a tornar o ambiente cada vez mais obesogénico, quase de uma forma global^{5,6}.

Para além de fatores ambientais e sociais⁵⁻⁷, o comportamento alimentar humano é também modulado por mecanismos biológicos internos⁸⁻¹⁰. Dentro destes, a maioria dos modelos que explicam a regulação da ingestão alimentar propõem 2 tipos de mecanismos distintos, mas relacionados: mecanismos homeostáticos

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Gabriela.cr.nutricao@gmail.com (G. Ribeiro).

e mecanismos não homeostáticos ou hedônicos¹⁰⁻¹⁵. O sistema homeostático inclui reguladores hormonais de fome, saciedade e dos níveis de adiposidade, tais como a leptina, grelina e a insulina, que atuam em circuitos cerebrais hipotalâmicos e do tronco cerebral, estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um balanço energético adequado. Para além do sistema homeostático, o sistema de recompensa cerebral também desempenha um papel importante na ingestão alimentar^{11,13,16}. De uma forma geral, os alimentos pouco saborosos não são consumidos em excesso, enquanto os alimentos de elevada palatibilidade são frequentemente consumidos mesmo após as necessidades energéticas terem sido atingidas¹⁶. Estes alimentos modulam a expressão de sinais metabólicos de fome e de saciedade, no sentido de prolongar a ingestão (devido aos seus teores em açúcar e em gordura)¹⁷⁻²³. Por outro lado, ativam o sistema de recompensa cerebral, aumentando assim a motivação para a procura/obtenção de alimentos^{24,25}. A ingestão crónica de alimentos de elevada palatibilidade pode ainda induzir alterações neuroquímicas em zonas cerebrais envolvidas na ingestão e na recompensa²⁶⁻²⁸.

O ambiente alimentar atual, repleto de estímulos de alimentos de elevada palatibilidade, ao influenciar as escolhas alimentares em termos de frequência de ingestão, quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos²⁹⁻³¹ pode contribuir para uma ingestão energética excessiva a longo termo, sendo por isso considerado um fator risco ambiental para a obesidade³²⁻³⁴. De facto, o prazer obtido através da ingestão de alimentos palatáveis é uma motivação poderosa que em certos indivíduos se pode sobrepor aos sinais homeostáticos^{35,36}. O estado motivacional criado pela exposição e consumo repetido a alimentos de elevada palatibilidade foi denominado como «fome hedónica» por Lowe e Butryn³⁷, que sugerem que o prazer obtido através do consumo de alimentos palatáveis, mais do que as necessidades energéticas *per se*, determina a ingestão alimentar em humanos. É esta capacidade de se sobrepor aos sinais homeostáticos e assim promover o aumento de peso^{37,38} que torna a motivação hedónica tão relevante para a ingestão^{14,15,39}. Comparativamente aos mecanismos homeostáticos que regulam o comportamento alimentar, os mecanismos hedónicos estão bastante menos esclarecidos. Da mesma forma, a influência de fatores biológicos internos ou de alterações induzidas pela dieta nos mecanismos de recompensa cerebral e a medida em que estes fatores contribuem para a obesidade permanecem por esclarecer.

Esta revisão não sistemática tem como principal objetivo apresentar os principais mecanismos responsáveis pelo processamento da recompensa alimentar e as suas implicações na hiperfagia e na obesidade. Serão abordados processos mal adaptativos no processamento da recompensa que podem ser causados pelo excesso ponderal e/ou pela ingestão crónica de alimentos de elevada palatibilidade. Será também focada a interação entre mecanismos homeostáticos e de recompensa, bem como a sua relação com a obesidade.

Palatibilidade

O paladar é mais do que uma experiência sensorial. É um sinal de valor nutricional ou de perigo que evoluiu como um mecanismo de sobrevivência em mamíferos. A forma de experienciar os alimentos não se limita ao seu sabor. O aroma, a visão, a audição e até mesmo o toque pode afetar substancialmente as preferências alimentares. No entanto, existem preferências de sabor inatas. O líquido amniótico contém glicose, frutose, aminoácidos e ácidos gordos, mas os recém-nascidos apresentam uma preferência marcada pelo sabor doce relativamente a outros sabores⁴⁰. Através de uma perspetiva evolutiva, não é difícil perceber porque é que várias espécies, como a humana, têm uma preferência pelo sabor doce. Tendo em conta que no ambiente natural da maioria das espécies

as fontes alimentares ricas em açúcar não se encontram facilmente disponíveis, preferi-las pode ter conferido alguma vantagem de sobrevivência no passado⁴. Os alimentos ricos em gordura e em açúcar são geralmente considerados mais palatáveis do que alimentos com baixos teores destes nutrientes, tanto por indivíduos obesos como por indivíduos normoponderais^{41,42}. A gordura não é considerada um dos 5 sabores estabelecidos (doce, amargo, salgado, azedo e umami), no entanto, existem evidências crescentes de que esta possa constituir um sabor diferenciado. Na língua existem recetores de sabor para 2 dos 3 macronutrientes: o sabor doce corresponde a hidratos de carbono e umami a proteínas, pelo que parece lógico que exista alguma forma de resposta de paladar também para a gordura. Para além do sabor, a composição em gordura dos alimentos parece afetar também o seu aspeto, textura e possivelmente o seu aroma⁴³. Keast et al.⁴⁴ desenvolveram testes para avaliar a capacidade de deteção dos ácidos gordos num alimento rico em gordura quando todos os restantes estímulos, exceto o paladar, são removidos. Verificou-se que os indivíduos com menor sensibilidade aos ácidos gordos tendem a ingerir quantidades de gordura significativamente superiores na dieta e a ter um índice de massa corporal (IMC) mais elevado do que os indivíduos com elevada sensibilidade para os mesmos⁴⁴. Após ser estabelecida esta relação, surgiu a dúvida sobre a sua causalidade. Uma capacidade diminuída para detetar o sabor da gordura promove um consumo excessivo deste nutriente, ou será uma dieta hiperlipídica que diminui a sensibilidade ao sabor gordo⁴³? Provavelmente a resposta encontra-se num meio-termo, sendo influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais⁴³. Apesar de o sabor doce, por si só ser suficiente para ativar o sistema de recompensa cerebral, a sua combinação com a gordura é particularmente eficaz a induzir um comportamento motivado para a ingestão^{24,25}. Por esta razão, os vários estudos que tentaram esclarecer a relação entre a palatibilidade e a obesidade deram uma ênfase especial à combinação destes 2 nutrientes. Há escassas evidências de que a perceção e a preferência pelo sabor doce são fatores causais da obesidade^{45,46}. No entanto, verificou-se que existe uma relação entre o IMC e a perceção do sabor doce, quando os alimentos em questão apresentavam também um elevado teor de gordura⁴⁵. Assim, a obesidade tem sido associada a um padrão alimentar caracterizado por um elevado teor tanto em gordura como em açúcar^{45,47} e a resposta hedónica à gordura, mais intensa em indivíduos obesos, é potenciada pelo sabor doce⁴⁵. Admite-se, assim, que a palatibilidade seja um preditor importante da ingestão alimentar, na medida em que está intimamente relacionada com a escolha dos alimentos, podendo desta forma contribuir para um consumo energético excessivo e, conseqüentemente, para o aumento ponderal⁴⁸⁻⁵¹.

Observações da prática clínica, que ganharam suporte científico em estudos realizados tanto em modelos animais como em humanos, sugerem que após cirurgia de *bypass* gástrico Roux-en-Y (BGRY) a motivação para a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade ricos em açúcar e em gordura⁵²⁻⁵⁶ diminui, em comparação com o período pré-operatório e comparativamente a outras intervenções cirúrgicas bariátricas (tais como a bandoplastia gástrica ou a gastroplastia). Relativamente ao sabor doce, foi demonstrado em modelos animais que após o BGRY há uma diminuição do limiar da deteção da sacarose, e assim, um aumento da sensibilidade a concentrações de açúcar mais baixas⁵⁵. Numa amostra de indivíduos obesos (avaliados 2 semanas antes e 8 semanas após a cirurgia), o BGRY resultou numa redução seletiva do valor de recompensa do sabor doce e gordo, mais acentuada nos indivíduos com uma maior redução do IMC após a cirurgia⁵⁶. No entanto, o valor de recompensa dos alimentos não é representado apenas pela sua palatibilidade. Durante a fase de ingestão, uma grande variedade de fatores, como estados emocionais, também contribuem para a experiência de recompensa. Para além disto, durante o período pós-prandial, os nutrientes interagem com sensores do trato gastrointestinal, de

outros órgãos periféricos e do próprio cérebro. Foi recentemente demonstrado que quando todos os mecanismos de processamento do sabor são eliminados por manipulação genética, os ratos continuam a aprender a preferir uma solução de sacarose à água, o que sugere a geração de recompensa alimentar através da utilização de glicose⁵⁷.

Sistema de recompensa mesolímbico

O sistema de recompensa mesolímbico funciona como um centro de recompensa onde vários mensageiros químicos, incluindo a serotonina, encefalina, ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina (DA), a acetilcolina (ACH), entre outros, atuam em conjunto para proporcionar uma libertação de DA no *nucleus accumbens* (NAc). Este circuito está implicado no prazer desencadeado por recompensas naturais, como os alimentos, e constitui a base neural para os fenómenos relacionados com a adição^{10,58}. Apesar de várias zonas cerebrais fazerem parte deste circuito, o NAc, a área tegmental ventral (ATV) e os neurónios dopaminérgicos parecem ser as suas zonas chave⁵⁹⁻⁶³. Outras áreas envolvidas em processos de recompensa incluem o estriado ventral (EV), a substância nigra (SN), o córtex orbitofrontal (COF), o córtex cingulado anterior (CCA) e o *pallidum* ventral (PV). Adicionalmente, a amígdala, o hipocampo e outras estruturas específicas do tronco cerebral constituem componentes importantes do circuito de recompensa cerebral⁶⁴.

Segundo Berridge et al.⁶⁵ «recompensa alimentar» consiste num processo composto por 3 principais componentes: «liking» (componente hedónica), «wanting» (motivação de incentivo) e «learning» (aprendizagem que permite fazer associações e predições), fenómenos que podem ser aplicados tanto a recompensas naturais (p. ex. alimentos) como a reforços artificiais (p. ex. substâncias químicas de adição)⁵¹. O «liking» é uma reação hedónica que se manifesta no comportamento e em sinais neurais que são gerados sobretudo em sistemas cerebrais subcorticais. Reflete-se, por exemplo, na antecipação do prazer obtido através da ingestão de alimentos de elevada palatibilidade⁶⁶. O «wanting» é a componente motivacional, geralmente despoletada por estímulos de recompensa (p. ex. visuais ou olfativos) e que induz a procura de alimentos, traduzindo-se em aumento do apetite, *craving*, e em outros comportamentos associados a uma motivação aumentada para obter alimentos⁶⁶⁻⁶⁸. Os sistemas mesolímbicos cerebrais, especialmente aqueles que envolvem a dopamina, são particularmente importantes para o «wanting». Apesar de o «liking» e o «wanting» estarem intimamente associados, o comportamento motivado pela recompensa pode ocorrer na ausência de prazer, como se verifica em indivíduos com adição a drogas químicas. Verificou-se que indivíduos com excesso de peso têm um aumento do «wanting» e da ingestão energética na ausência de fome, relativamente a indivíduos normoponderais, em situações de stress psicológico⁶⁹. A ingestão induzida pelo stress está relacionada com um aumento do «wanting» pós-prandial e também com uma diminuição do «liking» após as refeições. As pontuações de «liking» pós-prandiais são consistentemente mais baixas em obesos do que em indivíduos normoponderais em situações de stress⁷⁰. O facto de a ingestão pós-prandial em obesos estar relacionada com uma diminuição do «liking» e um aumento do «wanting» sugere uma dificuldade na obtenção de recompensa nestes indivíduos. Esta dificuldade leva a uma procura excessiva pela recompensa, o que pode resultar num aumento ponderal⁷¹.

O papel da dopamina na recompensa alimentar

O papel exato da DA na recompensa alimentar tem sido alvo de grande debate. A hipótese mais consensual é que a DA promove a motivação para a obtenção de recompensa, isto é, o

«wanting»^{65,68,72}. Desta forma, a DA pode não desempenhar um papel central na resposta hedónica, mas sim na motivação para a obtenção da mesma. No entanto, a recompensa envolve uma panóplia de emoções que inclui a antecipação, a expectativa, o prazer e a memória, que são difíceis de isolar a nível experimental⁷³. A ingestão de alimentos de elevada palatibilidade está associada à libertação de DA no núcleo estriado dorsal e o nível de DA libertada relaciona-se com o nível de prazer obtido através da ingestão⁷⁴. Na obesidade parece existir uma menor capacidade de sinalização da DA. Os indivíduos obesos apresentam uma disponibilidade do recetor D₂R DA (D₂R DA) inferior à de indivíduos normoponderais^{75,76}, bem como uma menor ativação da DA estriada, em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade⁷⁷. Relativamente à baixa disponibilidade do D₂R DA em obesos, é importante salientar que os humanos que possuem o alelo TaqIA próximo do gene do D₂R DA (que leva a uma menor disponibilidade do recetor) têm uma maior predisposição para a adição e maior probabilidade de ganharem peso no futuro⁷⁷. Simultaneamente, os indivíduos obesos apresentam maior ativação dopaminérgica em resposta a imagens de alimentos, comparativamente a controles normoponderais⁷⁸⁻⁸⁰. Estes dados sugerem que na obesidade há uma dificuldade na obtenção da recompensa através da ingestão (diminuição do «liking») e uma maior sensibilidade aos estímulos de alimentos (aumento do «wanting»). Existem também evidências de que a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade leva a uma atenuação na sinalização da DA. Em ratos, a ingestão frequente de alimentos ricos em açúcar e em gordura leva a uma diminuição dos D₂R DA pós-sinápticos, bem como a uma diminuição da sua sensibilidade e da sensibilidade à recompensa^{81,82}. Estes resultados foram confirmados em humanos, num estudo de ressonância magnética funcional de imagem (RMFi): as mulheres que tinham aumentado de peso nos últimos 6 meses mostraram uma redução na resposta dopaminérgica, em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade, relativamente a mulheres com um peso estável⁸². Em concordância com estes resultados, Wang et al.⁷⁵ propuseram a teoria da «hipofunção dopaminérgica», que sugere que a hiperfagia resulta de uma adaptação do cérebro dos indivíduos obesos para compensar a diminuição da função dopaminérgica. Se uma atividade e disponibilidade dopaminérgica diminuída promove a ingestão alimentar, então o aumento da DA cerebral deveria produzir o efeito contrário, ou seja, inibir a ingestão. Este efeito anorexigénico da DA foi demonstrado numa pequena amostra de indivíduos obesos do sexo masculino⁸³. Aos participantes deste estudo foi administrado ou um placebo ou uma dose moderada (0,5 mg/kg) ou uma dose elevada (1,0 mg/kg) de metilfenidato (MFD), um inibidor da recaptção da DA (que aumenta a disponibilidade de DA cerebral). Posteriormente foram dadas instruções aos participantes para ingerirem a quantidade de *pizza* que desejassem. Verificou-se que a ingestão energética diminuiu com o MFD: cerca de 23% com doses moderadas e 34% no caso das doses elevadas. Num estudo randomizado e duplamente cego, em que foram administradas doses moderadas de MFD (0,5 mg/kg) a uma amostra de 14 indivíduos⁸⁴, verificou-se também uma diminuição da ingestão energética e uma diminuição seletiva na ingestão de gordura relativamente ao placebo. No entanto, o efeito anorexigénico do MFD pode ser também atribuído ao aumento extracelular de DA em outras regiões cerebrais, para além das do circuito de recompensa mesolímbico⁸³. Como a cirurgia bariátrica é a intervenção mais eficaz para o tratamento da obesidade e induz uma rápida redução da fome (através de mecanismos não totalmente esclarecidos) foi hipotetizado que a transmissão dopaminérgica seria favorecida após a cirurgia bariátrica e que estas alterações influenciariam o comportamento alimentar, contribuindo de forma positiva para os *outcomes* pós-cirúrgicos⁸⁵. Até à presente data foram publicados 2 estudos que avaliaram a disponibilidade do D₂R DA estriado, antes

e após a cirurgia bariátrica. Ambos utilizaram uma amostra de 5 indivíduos e correram à tomografia por emissão de positrões⁸⁶. No primeiro estudo, que incluiu apenas indivíduos submetidos a BGRY, verificou-se que a disponibilidade do D₂R DA aumentou 6 semanas após a cirurgia. Este aumento foi proporcional à quantidade de peso perdido⁸⁶. Num estudo posterior, em que foram incluídas 5 mulheres obesas, das quais 4 realizaram BGRY e uma *sleeve* gástrico, a disponibilidade do D₂R DA diminuiu⁸⁵. Para além de algumas diferenças metodológicas, os participantes da primeira *cohort* apresentavam *scores* de depressão pré-operatórios consideravelmente mais elevados do que os da segunda. Estes *scores* diminuíram bastante após a cirurgia, o que pode ter funcionado como um confundidor. Desta forma, continua por esclarecer se a baixa disponibilidade de D₂R DA é a causa ou a consequência da ingestão excessiva de alimentos palatáveis e do consequente aumento de peso.

O papel dos opioides na recompensa alimentar

Tem sido demonstrado que os péptidos opioides e os seus recetores desempenham um papel na regulação da ingestão alimentar e que o sistema μ -opioide está particularmente envolvido na mediação da recompensa alimentar^{87–90}. O sistema opioide é constituído por 3 recetores (μ , κ e δ) que são ativados por péptidos opioides endógenos, em resposta a estímulos naturais de recompensa e de drogas de adição⁹⁰. Os péptidos opioides e os seus recetores estão presentes na maioria das regiões do circuito neural que medeiam os processos sensoriais, metabólicos e integrativos do comportamento alimentar⁹¹, nomeadamente no NAc, ATV, pálido ventral e no hipotálamo⁹⁰. Infusões de opioides no NAc resultam num aumento da ingestão de soluções com elevada concentração de sacarose, de soluções de etanol e da preferência por alimentos hiperlipídicos^{92,93}. Por este motivo, considera-se que os opioides aumentam a perceção hedónica de uma recompensa, ou seja, o «liking»⁷². Foi sugerido que a ativação do sistema opioide codifica a resposta afetiva positiva induzida por alimentos de elevada palatibilidade⁹⁴. Verificou-se que no NAc existe um *hotspot* hedónico, no qual a estimulação dos recetores μ aumenta o «liking» da recompensa alimentar, medido pela amplificação de reações oro-faciais à sacarose em ratos^{95,96}. Em humanos, antagonistas reversíveis de opioides reduziram seletivamente a ingestão de alimentos classificados como mais palatáveis (através de uma escala hedónica)⁹⁷. Quando era apresentada uma grande variedade de *snacks*, a ingestão dos alimentos classificados como palatáveis (mas que não possuíam um elevado teor de gordura e de açúcar) era praticamente inalterada. Por outro lado, a ingestão de alimentos palatáveis e ricos nestes 2 nutrientes era marcadamente reduzida⁹⁷. Os antagonistas de opioides, particularmente a naloxona e a naltrexona, têm demonstrado reduzir a ingestão alimentar em indivíduos obesos e normoponderais, em ensaios clínicos de curta duração^{97–102}. No entanto, estes fármacos apresentam efeitos secundários (como por exemplo, náuseas e alterações da função hepática) que impossibilitam a sua utilização generalizada para o tratamento na obesidade¹⁰³. Foi sugerido que um novo agonista inverso dos recetores μ -opioide, o GSK1521498, possa constituir uma melhor opção em termos de riscos/benefícios. Este fármaco apresenta segurança e tolerância favoráveis e a sua administração reduziu as pontuações hedónicas de determinados alimentos com elevado teor de açúcar e de gordura. Reduziu também ingestão de *snacks* e diminuiu a ativação da amígdala induzida por estímulos de alimentos de elevada palatibilidade (avaliada por fMRI)^{104,105}. Adicionalmente, estudos genéticos recentes indicam que variações no gene que codifica o recetor humano μ -opioide (OPRM1) estão associadas com a variabilidade na preferência por alimentos ricos em gordura¹⁰⁶.

Influências metabólicas no circuito de recompensa cerebral

Inicialmente pensava-se que os sinais clássicos de *feedback* nutricional como a leptina, as hormonas gastrointestinais e os próprios nutrientes em circulação atuavam apenas em algumas áreas específicas do hipotálamo e do tronco cerebral. Estudos recentes sugerem que alguns destes sinais metabólicos podem exercer uma influência bastante mais ampla sobre as funções cerebrais³⁵.

Leptina

A leptina, uma hormona produzida e libertada pelo tecido adiposo branco, funciona como um mensageiro que sinaliza a saciedade no hipotálamo^{107,108}, diminuindo assim a ingestão alimentar¹⁰⁹. À parte da sua expressão em regiões hipotalâmicas que regulam o balanço energético, os recetores da leptina são expressos no sistema mesolímbico, nomeadamente na ATV¹¹⁰. A primeira evidência da modulação das vias cerebrais de recompensa pela leptina surgiu com estudos de estimulação intracraniana em ratos¹¹¹, em que se verificou a presença de um recetor da leptina metabolicamente ativo, nos neurónios dopaminérgicos da ATV⁹². Adicionalmente foi demonstrado que a administração de leptina na ATV suprime a atividade elétrica dos neurónios dopaminérgicos nesta área, a libertação de DA do NAc (basal e induzida pela alimentação), bem como a diminuição da ingestão alimentar¹¹². Como a restrição energética resulta numa rápida e acentuada redução dos níveis circulantes de leptina¹¹³, foi sugerido que níveis baixos desta hormona podem estar associados a uma maior sensibilidade à recompensa, enquanto níveis elevados podem diminuir esta sensibilidade. De facto, um estudo de RMFi¹¹⁴, com 2 indivíduos com síndrome da deficiência da leptina (SDL), uma condição rara que causa hiperfagia e obesidade severa, demonstrou que 7 dias de administração periférica de leptina levaram a uma diminuição da ingestão calórica total e à alteração da resposta de recompensa a estímulos visuais de alimentos. Apesar de o sistema dopaminérgico mesolímbico ser o alvo mais provável da leptina ao nível da recompensa, foi encontrada uma ligação entre a leptina e os endocanabinoides, como moduladores recíprocos dos circuitos hipotalâmicos envolvidos na componente motivacional da ingestão alimentar. Como o sistema endocanabinoide modula a via dopaminérgica mesolímbica, foi sugerido que a leptina pode modular os níveis de endocanabinoides de forma a regular os neurónios dopaminérgicos na ATV ou no NAc¹¹⁵.

Grelina

A grelina é um peptídeo produzido principalmente no fundo gástrico e, até à data, é a única hormona orexigénica conhecida¹¹⁶: estimula a ingestão alimentar e aumenta a adipogénese, promovendo assim um balanço energético positivo^{113,117–120}. A sua administração, tanto periférica como central, promove o aumento acentuado da ingestão alimentar^{119,120}. A grelina está envolvida na regulação da homeostasia energética, atuando a nível do núcleo arqueado (Arc), na base do hipotálamo^{121–123}. No entanto, o recetor da grelina GHS-R1A também é expresso em áreas envolvidas na recompensa como a ATV e a área tegmental laterodorsal (ATLd)⁵¹. Recentemente surgiram as primeiras evidências de que a grelina atua num circuito de recompensa denominado «ligação de recompensa colinérgica-dopaminérgica» que inclui uma projeção colinérgica aferente da ATLd para as células dopaminérgicas da ATV⁵¹. A administração central, tanto intra-ATV ou intra-ATLd de grelina, aumentou a libertação de DA. De acordo com estes resultados, verificou-se que o GHS-R1A é colocalizado em células dopaminérgicas na ATV e em células colinérgicas na ATLd⁵¹. Na ATV, a administração de grelina aumentou a ingestão de

alimentos de elevada palatabilidade⁵¹, enquanto a administração periférica de um antagonista do GHS-R1A a diminuiu^{51,124}. Estes resultados descobertos em animais parecem ser relevantes em humanos. A administração sistêmica de grelina a indivíduos saudáveis aumentou a resposta neural a imagens visuais de alimentos em regiões cerebrais que estão implicadas na recompensa, como o COF e o estriato¹²⁵.

Peptídeo tirosina tirosina

O peptídeo tirosina tirosina (PYY) é uma hormona intestinal com ação anorexigénica¹²⁶. As suas concentrações diminuem progressivamente no estado de jejum e aumentam após uma refeição, em proporção às calorias ingeridas, sinalizando a ingestão nutricional nos circuitos de regulação do apetite e, conseqüentemente, diminuindo a ingestão alimentar¹²⁷.

Infusões de PYY₃₋₃₆, a forma enzimática do PYY mais ativa, em doses semelhantes às libertadas no período pós-prandial, diminuem a ingestão alimentar a longo termo em humanos normoponderais¹²⁸. Os indivíduos obesos, apesar de não apresentarem resistência aos efeitos anorexigénicos do PYY, tal como acontece com a leptina, apresentam níveis plasmáticos de PYY₃₋₃₆ diminuídos¹²⁹. Apesar desta hormona estar amplamente associada à regulação homeostática da ingestão, um estudo em humanos, no qual foram combinadas infusões de PYY₃₋₃₆ com RMFi, sugeriu um papel do PYY ao nível da recompensa alimentar. As infusões de PYY₃₋₃₆ (em concentrações semelhantes às observadas no período pós-prandial) ativaram tanto regiões cerebrais relevantes para o controlo homeostático (hipotálamo) como áreas associadas à recompensa alimentar (ATV, COF). Verificou-se também uma correlação entre a magnitude de ativação do COF e a redução da ingestão alimentar, sugerindo uma contribuição desta área para o efeito do PYY₃₋₃₆ na ingestão¹²⁷.

Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é uma hormona segregada no trato gastrointestinal conhecida tanto pelos seus efeitos anorexigénicos como pelo seu efeito incretina (que favorece a ação da insulina)^{130,131}. O análogo do GLP-1, a exendina 4 (EX4), um agonista seletivo do recetor do GLP-1 (GLP-1R)¹³², está a emergir no tratamento da diabetes e também a ser considerado como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da obesidade devido aos seus efeitos positivos na redução da ingestão alimentar e do peso corporal. Este interesse do GLP-1 na obesidade foi potenciado pelos dados que demonstram que há um aumento do GLP-1 após a cirurgia de *bypass* gástrico, tanto em humanos¹³³ como em animais¹³⁴. Como até à data, a investigação tem-se focado no impacto do GLP-1 nos circuitos cerebrais homeostáticos, pouco se sabe sobre os mecanismos centrais envolvidos nos efeitos anorexigénicos deste peptídeo. No entanto, existem algumas evidências que sugerem um papel do GLP-1 em processos de recompensa. O GLP-1R é expresso tanto na ATV como no NAc¹³⁵. Verificou-se também que existe uma projeção robusta dos neurónios GLP-1 do núcleo do trato solitário (NTS) para o Nac, tendo sido sugerido que esta projeção pode fazer a ligação entre o processamento de sinais de saciedade com o processamento da recompensa alimentar¹³⁶. Recentemente foi demonstrado em modelos animais que o EX4 intervém no controlo hedónico do comportamento alimentar¹³⁵. A administração periférica do EX4 suprimiu a recompensa alimentar e o comportamento alimentar motivado em ratos¹³⁵. Mais especificamente, o EX4 suprimiu a preferência por um local associado a um alimento de elevado valor hedónico, neste caso o chocolate, e diminuiu também a intensidade com que os animais se esforçavam para obter uma recompensa alimentar (sacarose). Estes efeitos são

provavelmente exercidos a nível central pois verificou-se que a administração direta do EX4 ao nível cerebral induzia uma supressão dose-dependente do comportamento motivado pela sacarose e que a microinjeção do EX4, especificamente na ATV e o NAc, era suficiente para reduzir o comportamento alimentar motivado¹³⁵. Estes dados constituem mais uma evidência da interação entre o metabolismo energético e os sistemas de recompensa.

Conclusões

A relativa ineficácia das intervenções nutricionais e farmacológicas utilizadas atualmente para a prevenção e tratamento da obesidade, demonstra a importância e a urgência em compreender os sistemas complexos que permitem a sobreposição do controlo hedónico da ingestão à homeostasia energética. Tendo em conta as íntimas interações neurais entre os mecanismos de regulação homeostática e não homeostática do apetite, descritas nesta revisão, parece provável que estes mecanismos sejam corregulados. Os sinais metabólicos conseguem modular os sistemas corticolímbicos e estes últimos podem interferir nos mecanismos metabólicos que controlam o balanço energético. Desta forma, ambos parecem ter um propósito comum, ou seja, manter um ambiente interno ótimo em harmonia com o ambiente externo. Outro aspeto relevante tem a ver com os processos mal adaptativos causados pelo excesso ponderal e pela ingestão de alimentos de elevada palatabilidade no processamento da recompensa. Disfunções no sistema de recompensa podem levar a que determinados alimentos desencadeiem um «liking» excessivo. Uma ativação excessiva dos substratos responsáveis pelo «liking» irá acentuar o impacto hedónico dos alimentos, tornando determinados indivíduos mais suscetíveis à hiper-ingestão. Outra possibilidade é que alterações no sistema de recompensa cerebral não sejam a causa inicial de alterações na ingestão alimentar, mas que estas ocorram como resposta à exposição/ingestão crónica a alimentos de elevada palatabilidade e ao excesso ponderal. Ambos os casos constituem uma oportunidade de desenvolver intervenções que visem corrigir o comportamento alimentar, pelo menos em parte, através da modulação dos mecanismos de recompensa. Investigação adicional que vise esclarecer a interação entre os mecanismos hedónicos e homeostáticos na regulação do apetite parece ser fundamental. Aprofundar conhecimentos sobre a regulação hedónica da ingestão alimentar, com recurso às tecnologias de neuroimagem modernas, trará certamente grandes avanços na compreensão da regulação da ingestão e da patofisiologia da obesidade. Igualmente importante é compreender a mediação neural das alterações da ingestão alimentar que se verificam após a cirurgia de BGRY e usar estes conhecimentos para desenvolver novas intervenções, cirúrgicas ou não cirúrgicas, para o tratamento da obesidade. Apesar da relevância das evidências apresentadas, é importante ter sempre presente os vários fatores genéticos, fisiológicos, psicológicos e ambientais que influenciam e contribuem para a grande complexidade do comportamento alimentar humano.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. do Carmo I, Santos O, dos Santos CJ, Vieira J. A Obesidade em Portugal e no Mundo. Faculdade de Medicina de Lisboa; 2009.
2. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2583-9.
3. Raebel MA, Malone DC, Conner DA, Xu S, Porter JA, Lanty FA. Health services use and health care costs of obese and nonobese individuals. Arch Intern Med. 2004;164(19):2135.
4. Moreira P. Obesidade: muito peso, várias medidas. Ambar. 2005.

5. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280(5368):1371–4.
6. Nestle M, Jacobson MF. Halting the obesity epidemic: A public health policy approach. *Public Health Rep*. 2000;115.
7. Levitsky DA. The non-regulation of food intake in humans: Hope for reversing the epidemic of obesity. *Physiol Behav*. 2005;86(5):623–32.
8. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007;129(2):251–62.
9. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):854–9.
10. Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289–95.
11. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr*. 2009;139(3):629–32.
12. Egecioğlu E, Skibicka K, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg P, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):141–51.
13. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36(2):199–211.
14. Berthoud HR. Neural control of appetite: Cross-talk between homeostatic and non-homeostatic systems. *Appetite*. 2004;43(3):315–7.
15. Berthoud HR. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity*. 2006;14:197S–200S.
16. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664–79.
17. Lin S, Storlien LH, Huang X-F. Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain Res*. 2000;875(1–2):89–95.
18. Huang X-F, Han M, South T, Storlien L. Altered levels of POMC, AgRP and MC4R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Res*. 2003;992(1):9–19.
19. Huang XF, Xin X, McLennan P, Storlien L. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity: Insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(1):35–44.
20. Kaga T, Inui A, Okita M, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, et al. Modest overexpression of neuropeptide Y in the brain leads to obesity after high-sucrose feeding. *Diabetes*. 2001;50(5):1206–10.
21. Giraud SQ, Kotz CM, Grace MK, Levine AS, Billington CJ. Rat hypothalamic NPY mRNA and brown fat uncoupling protein mRNA after high-carbohydrate or high-fat diets. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1994;266(5):R1578–83.
22. Covasa M, Grahm J, Ritter RC. High fat maintenance diet attenuates hindbrain neuronal response to CCK. *Regul Pept*. 2000;86(1–3):83–8.
23. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(2):61–73.
24. Sclafani A, Ackroff K. Reinforcement value of sucrose measured by progressive ratio operant licking in the rat. *Physiol Behav*. 2003;79(4):663–70.
25. Sclafani A. Oral and postoral determinants of food reward. *Physiol Behav*. 2004;81(5):773–9.
26. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet J-L, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*. 2001;12(16):3549–52.
27. Pomonis JD, Jewett DC, Kotz CM, Briggs JE, Billington CJ, Levine AS. Sucrose consumption increases naloxone-induced c-Fos immunoreactivity in limbic forebrain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(3):R712–9.
28. Welch CC, Kim E-M, Grace MK, Billington CJ, Levine AS. Palatability-induced hyperphagia increases hypothalamic Dynorphin peptide and mRNA levels. *Brain Res*. 1996;721(1):126–31.
29. Berthoud H-R, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:55–92.
30. Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*. 2009;53(1):1–8.
31. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci*. 2005;25(36):8295–302.
32. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*. 2005;8(5):555–60.
33. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science*. 2003;299(5608):853–5.
34. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1453–6.
35. Zheng H, Lenard NR, Shin AC, Berthoud HR. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: Reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(S2):S8–13.
36. Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Zocca JM, Courville A, Kozlosky M, Columbo KM, et al. Eating in the absence of hunger in adolescents: Intake after a large-array meal compared with that after a standardized meal. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):697–703.
37. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: A new dimension of appetite? *Physiol Behav*. 2007;91(4):432–9.
38. Lowe MR, Levine AS. Eating motives and the controversy over dieting: Eating less than needed versus less than wanted. *Obesity*. 2005;13(5):797–806.
39. Appelhans BM. Neurobehavioral inhibition of reward-driven feeding: Implications for dieting and obesity. *Obesity*. 2009;17(4):640–7.
40. Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev*. 1988;1555–68.
41. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity: Carbohydrates versus fats. *Appetite*. 1992;18(3):207–21.
42. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr*. 2001;131(3):871S–3S.
43. Crow JM. Obesity: Insensitive issue. *Nature*. 2012;486(7403):S12–3.
44. Stewart JE, Newman LP, Keast RSJ. Oral sensitivity to oleic acid is associated with fat intake and body mass index. *Clin Nutr*. 2011;30(6):838–44.
45. Donaldson LF, Bennett L, Baic S, Melichar JK. Taste and weight: Is there a link? *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):800S–3S.
46. van Baak MA, Astrup A. Consumption of sugars and body weight. *Obes Rev*. 2009;10:9–23.
47. Simchen U, Koebnick C, Hoyer S, Issanchou S, Zunft HJ. Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):698–705.
48. Jansen A, Vanreyten A, van Balveren T, Roefs A, Nederkoorn C, Havermans R. Negative affect and cue-induced overeating in non-eating disordered obesity. *Appetite*. 2008;51(3):556–62.
49. Mustonen S, Hissa I, Huottilainen A, Miettinen SM, Tuorila H. Hedonic responses as predictors of food choice: Flexibility and self-prediction. *Appetite*. 2007;49(1):159–68.
50. Yeomans MR, Blundell JE, Leshem M. Palatability: Response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *Br J Nutr*. 2004;92(1):3–14.
51. Egecioğlu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):141–51.
52. Kruseman M, Leimgruber A, Zumbach F, Golay A. Dietary, weight, and psychological changes among patients with obesity, 8 years after gastric bypass. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(4):527–34.
53. Bavaresco M, Paganini S, Lima TP, Salgado W, Ceneviva R, dos Santos JE, et al. Nutritional course of patients submitted to bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(6):716–21.
54. Ernst B, Thurnheer M, Wilms B, Schultes B. Differential changes in dietary habits after gastric bypass versus gastric banding operations. *Obes Surg*. 2009;19(3):274–80.
55. Buetter M, Miras A, Chichger H, Fenske W, Ghatei M, Bloom S, et al. Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol Behav*. 2011.
56. Miras AD, Jackson RN, Jackson SN, Goldstone AP, Olbers T, Hackenberg T, et al. Gastric bypass surgery for obesity decreases the reward value of a sweet-fat stimulus as assessed in a progressive ratio task. *Am J Clin Nutr*. 2012.
57. de Araujo IE, Oliveira-Maia AJ, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicoletti MA, et al. Food reward in the absence of taste receptor signaling. *Neuron*. 2008;57(6):930–41.
58. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449–58.
59. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 2002;22(9):3306–11.
60. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997;275(5306):1593–9.
61. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*. 2002;36(2):241–63.
62. Stefani MR, Moghaddam B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci*. 2006;26(34):8810–8.
63. Wise RA. Brain reward circuitry: Insights from unsensed incentives. *Neuron*. 2002;36(2):229–40.
64. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(1):4–26.
65. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. 2009;97(5):537–50.
66. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*. 2006;47(1):10–7.
67. Finlayson G, King N, Blundell JE. Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol Behav*. 2007;90(1):36–42.
68. Berridge KC. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(1):1–25.
69. Lemmens SG, Rutters F, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. Stress augments food 'wanting' and energy intake in visceral overweight subjects in the absence of hunger. *Physiol Behav*. 2011.
70. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and Satiety. *J Nutr*. 2012;142(6):1149S–54S.
71. Born JM, Lemmens SGT, Martens MJI, Formisano E, Goebel R, Westerterp-Plantenga MS. Brain representation of liking and wanting as a function of hunger and satiety. *Appetite*. 2010;54(3):635.
72. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology*. 2007;191(3):497–506.
73. Havermans RC. You say it's liking, say it's wanting on the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite*. 2011;57(1):286–94.
74. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*. 2003;19(4):1709–15.
75. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354–7.

76. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: Possible contributing factors. *Neuroimage*. 2008;42(4):1537–43.
77. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small D. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*. 2008;322(5900):449–52.
78. Rothmund Y, Preuschhof C, Bohner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*. 2007;37(2):410–21.
79. Stoeckel LE, Weller RE, Cook III EW, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage*. 2008;41(2):636–47.
80. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 2010;50(4):1618–25.
81. Kelley A, Will M, Steininger T, Zhang M, Haber S. Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure®) alters striatal enkephalin gene expression. *Eur J Neurosci*. 2003;18(9):2592–8.
82. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci*. 2010;30(39):13105–9.
83. Leddy JJ, Epstein LH, Jaroni JL, Roemmich JN, Paluch RA, Goldfield GS, et al. Influence of methylphenidate on eating in obese men. *Obesity*. 2004;12(2):224–32.
84. Goldfield GS, Lorello C, Doucet É. Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: A mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):308–15.
85. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, et al. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: Preliminary findings. *Brain Res*. 2010;1350(0):123–30.
86. Steele K, Prokopowicz G, Schweitzer M, Magunson T, Lidor A, Kuwabara H, et al. Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2010;20(3):369–74.
87. Bodnar RJ. Endogenous opioids and feeding behavior: A 30-year historical perspective. *Peptides*. 2004;25(4):697–725.
88. Gosnell BA, Levine AS. Stimulation of ingestive behavior by preferential and selective opioid agonists. *Drug receptor subtypes and ingestive behaviour*. 1996:147–66.
89. Gosnell B, Levine A. Reward systems and food intake: Role of opioids. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:S54–8.
90. le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev*. 2009;89(4):1379–412.
91. Berthoud H-R. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav*. 2007;91(5):486–98.
92. Pandit R, de Jong JW, Vanderschuren LJMJ, Adan RAH. Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond. *Eur J Pharmacol*. 2011.
93. Zhang M, Kelley AE. Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*. 2002.
94. Kelley A, Bakshi V, Haber S, Steininger T, Will M, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Eur J Pharmacol*. 2002;76(3):365–77.
95. Peciña S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: Where do (-)opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*. 2005;25(50):11777–86.
96. Peciña S, Berridge KC. Opioid site in nucleus accumbens shell mediates eating and hedonic ‘liking’ for food: Map based on microinjection Fos plumes. *Brain Res*. 2000;863(1–2):71–86.
97. Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(6):713–28.
98. Thompson DA, Welle SL, Lilavivat U, Pénicaud L, Campbell RG. Opiate receptor blockade in man reduces 2-deoxy-D-glucose-induced food intake but not hunger, thirst, and hypothermia. *Life Sci*. 1982;31(9):847–52.
99. Trenchard E, Silverstone T. Naloxone reduces the food intake of normal human volunteers. *Appetite*. 1983;4(1):43–50.
100. Drownowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: Evidence for opioid involvement. *Physiol Behav*. 1992;51(2):371–9.
101. Fantino M, Hosotte J, Apfelbaum M. An opioid antagonist, naltrexone, reduces preference for sucrose in humans. *Am J Physiol*. 1986;251(1):R91–6.
102. Bertino M, Beauchamp GK, Engelman K. Naltrexone, an opioid blocker, alters taste perception and nutrient intake in humans. *Am J Physiol*. 1991;261(1):R59–63.
103. Oncken C, van Kirk J, Kranzler HR. Adverse effects of oral naltrexone: Analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacology*. 2001;154(4):397–402.
104. Nathan PJ, O’Neill BV, Bush MA, Koch A, Tao WX, Maltby K, et al. Opioid receptor modulation of hedonic taste preference and food intake: A single-dose safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic investigation with GSK1521498, a novel (-)opioid receptor inverse agonist. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):464–74.
105. Rabiner EA, Beaver J, Makwana A, Searle G, Long C, Nathan P, et al. Pharmacological differentiation of opioid receptor antagonists by molecular and functional imaging of target occupancy and food reward-related brain activation in humans. *Mol Psychiatry*. 2011;16(8):826–35.
106. Haghghi A, Melka M, Bernard M, Abrahamowicz M, Leonard G, Richer L, et al. Opioid receptor mu 1 gene, fat intake and obesity in adolescence. *Mol Psychiatry*. 2013.
107. Campfield L, Smith F, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546–9.
108. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996;380(6576):677–777.
109. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763–70.
110. Davis JF, Choi DL, Benoit SC. Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(2):68–74.
111. Fulton S, Woodslee B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science*. 2000;287(5450):125–8.
112. Figuelewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*. 2003;964(1):107–15.
113. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr*. 2005;135(5):1320–5.
114. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O’Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007;317(5843):1355.
115. Jo Y-H, Chen Y-JJ, Chua Jr SC, Talmage DA, Role LW. Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. *Neuron*. 2005;48(6):1055–66.
116. Keisuke S, Channa NJ, Stephen RB. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes*. 2011:2011.
117. Truett GE, Parks EJ. Ghrelin: Its role in energy balance. *J Nutr*. 2005;135(5):1313–413.
118. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pluger P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1983.
119. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–8.
120. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908–13.
121. Chen H, Trumbauer M, Chen A, Weingarth D, Adams J, Frazier E, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004;145(6):2607–12.
122. Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2002;325(1):47–51.
123. Goto M, Arima H, Watanabe M, Hayashi M, Banno R, Sato I, et al. Ghrelin increases neuropeptide Y and agouti-related peptide gene expression in the arcuate nucleus in rat hypothalamic organotypic cultures. *Endocrinology*. 2006;147(11):5102–9.
124. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005;26(11):2274–9.
125. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 2008;7(5):400–9.
126. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*. 1982.
127. Batterham RL, flytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(7166):106–9.
128. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650–4.
129. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349(10):941–8.
130. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69–72.
131. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409–39.
132. Thorens B, Porret A, Bühler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9–39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993;42(11):1678–82.
133. Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: Is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(S3):S22–5.
134. Liu Y, Zhou Y, Wang Y, Geng D, Liu J, Roux-en-Y gastric bypass-induced improvement of glucose tolerance and insulin resistance in type 2 diabetic rats are mediated by glucagon-like peptide-1. *Obes Surg*. 2011:1–8.
135. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. The glucagon-like peptide 1 (glp-1) analogue, exendin-4. Decreases the rewarding value of food: A new role for mesolimbic glp-1 receptors. *J Neurosci*. 2012;32(14):4812–20.
136. Dossat AM, Lilly N, Kay K, Williams DL. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J Neurosci*. 2011;31(41):14453–7.



Revisão

Radioterapia nos tumores da hipófise – atualizações e controvérsias



Carolina Moreno^{a,*}, Isabel Paiva^b, Leonor Gomes^c, Luísa Ruas^b e Manuela Carvalheiro^d

^a Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^b Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^c Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. e Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^d Diretora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. e Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 30 de agosto de 2012

Aceite a 23 de setembro de 2013

On-line a 1 de novembro de 2013

Palavras-chave:

Radioterapia
Radiocirurgia
Adenoma da hipófise
Acromegalia
Doença de Cushing
Prolactinoma
Tumor da hipófise clinicamente não
funcionante
Tirotrófinoma

Keywords:

Radiotherapy
Radiosurgery
Pituitary adenoma
Acromegaly
Cushing's disease
Prolactinoma
Non-functioning pituitary adenoma
Thyrotropinoma

R E S U M O

Introdução: A radioterapia é uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento de tumores da hipófise recorrentes ou recidivantes, conciliando o controlo de volume tumoral com a diminuição ou normalização da hipersecreção hormonal nos tumores clinicamente funcionantes. Os riscos de efeitos secundários a longo prazo, de entre os quais o mais frequente é a insuficiência hipotálamo-hipofisária, têm colocado esta modalidade terapêutica como opção de última linha.

Objetivos: Descrever a eficácia, segurança e o papel da radioterapia externa convencional bem como da radiocirurgia no tratamento dos tumores da hipófise.

Material e métodos: Pesquisa de artigos originais ou de revisão publicados até janeiro de 2012, utilizando como termos de pesquisa: «*pituitary radiotherapy*», «*radiotherapy for pituitary adenomas*», «*stereotactic radiotherapy*», «*pituitary radiosurgery*», «*radiation therapy*», «*radiotherapy for Cushing's disease*», «*radiotherapy for acromegaly*», «*radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas*», «*radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors*».

Conclusões: O papel da radioterapia é ainda complementar à ressecção cirúrgica, embora possa ser o tratamento primário em casos selecionados. As novas técnicas de radioterapia apresentam resultados prometedores tanto na redução da morbilidade como no tempo de latência da resposta hormonal. No entanto, mais estudos de longo prazo serão necessários para confirmar a sua eficácia e segurança.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Radiotherapy in pituitary tumours – updates and controversies

A B S T R A C T

Introduction: Radiotherapy is an effective treatment for residual or recurrent pituitary tumors with tumor volume control and decrease or normalization of excess hormone secretion in the clinically functioning adenomas. The risks of long-term toxicity, being the hypopituitarism the most frequent, make radiation therapy a rarely used second-line treatment.

Objectives: To describe efficacy, safety and role of conventional external beam radiotherapy, as well as radiosurgery in the treatment of pituitary tumors.

Material and Methods: Search of original or review papers published until January 2012 with the following keywords

“*pituitary radiotherapy*”, “*radiotherapy for pituitary adenomas*”, “*stereotactic radiotherapy*”, “*pituitary radiosurgery*”, “*radiation therapy*”, “*radiotherapy for Cushing's Disease*”, “*radiotherapy for acromegaly*”, “*radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas*”, “*radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors*”.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carolinamoreno@sapo.pt (C. Moreno).

Conclusions: Radiotherapy still has a complementary role to surgical resection, although it could be appropriate as a first-line treatment in selected cases. The new modalities of radiation treatment show promising results in the reduction of toxicity as well as in the latency of hormonal response; however more studies are necessary to prove long-term efficacy and safety.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

As modalidades de tratamento dos tumores da hipófise incluem ressecção cirúrgica, terapêutica médica e radioterapia, sendo o seguimento e observação determinantes para avaliar os resultados. Até à data, a radioterapia tem sido considerada um tratamento adjuvante, de última linha, para tumores da hipófise irredutíveis, recidivantes ou persistentemente secretores. No entanto, o hipopituitarismo, a lesão óptica, a vasculopatia, a necrose do lobo temporal, o défice neurocognitivo e os tumores cerebrais secundários a radiação são complicações de frequência considerável e que limitam a sua utilização de forma mais abrangente¹. O desenvolvimento de novas técnicas de elevada precisão, preservando mais tecido saudável adjacente ao tumor, pode aumentar a sua eficácia e reduzir os efeitos nocivos. Desta forma tem-se questionado o papel das novas técnicas de radioterapia no tratamento dos tumores da hipófise e no controlo dos efeitos secundários a longo prazo.

Princípios gerais da radioterapia

A radiação ionizante produz os seus efeitos biológicos através de lesão no ADN e interferência na capacidade de reprodução celular. A maioria das células não manifesta evidência de dano até ocorrer mitose. Por este motivo, os tumores não evidenciam redução imediata do seu volume, principalmente os de baixo grau e lenta proliferação como são os tumores hipofisários. As células normais dos tecidos adjacentes ao tumor têm uma maior capacidade de reparação do ADN; assim, quando sujeitas a pequenas doses subletais de radiação, conseguem recuperar pois o seu dano cumulativo é inferior ao das células tumorais. A energia da radiação determina a profundidade da penetração tecidual, bem como a natureza da interação atómica².

Radioterapia externa convencional

A radioterapia clássica utiliza um feixe de fótons gerados através de um acelerador linear. Na prática, após a imobilização do doente para aquisição de imagem 3D (com ressonância magnética para localização espacial e tomografia computadorizada para definição das características de absorção da radiação do tumor), são utilizados 3 campos de radiação: um anterior oblíquo, dirigido à hipófise através da região frontal e 2 laterais que atravessam as regiões temporais. Uma margem de 7-10 mm para além da extensão do tumor é incluída no alvo a irradiar devido ao erro de recolocação do doente¹. O objetivo é atingir uma dose homogênea de radiação dentro do perímetro-alvo definido para a lesão e, simultaneamente, a menor dose possível nos tecidos adjacentes³. A dose máxima administrada para tumores hipofisários (habitualmente nos somatotrofinomas) é de 45-50 Gy, com frações diárias de 1,8 a 2 Gy, levando a uma redução muito lenta da hipersecreção hormonal. Associadamente, o campo de irradiação envolve todo o eixo hipotálamo-hipofisário e estruturas adjacentes, pelo que a incidência de hipopituitarismo, complicações visuais, vasculopatia e necrose do lobo temporal não é negligenciável².

As complicações inerentes à radioterapia fracionada convencional estimularam o desenvolvimento de métodos alternativos para a irradiação de tumores hipofisários. Na radioterapia conformacional

a radiação é formatada por um colimador multifolhas para adaptação do feixe à forma do tumor, preservando estruturas críticas adjacentes. Na radioterapia de intensidade modelada o colimador intensifica a dose de radiação nas estruturas-alvo¹.

Radioterapia estereotáxica fracionada

Através do aperfeiçoamento da técnica de radioterapia conformacional nasceu a radioterapia estereotáxica fracionada, em que um pequeno número de doses de radiação é aplicado a um determinado alvo muito bem definido. A dose terapêutica máxima é limitada à área onde os múltiplos feixes não paralelos convergem, o restante tecido normal recebe doses de radiação muito inferiores⁴.

Radiocirurgia

Em 1951, o conceito de radiocirurgia foi desenvolvido por Lars Lecksell como a destruição não invasiva de um alvo intracraniano através de uma única administração de radiação ionizante. Em 1968, Lecksell tratou o primeiro doente com adenoma hipofisário com um aparelho *Gamma Knife*.

Atualmente existem 2 modalidades de radiocirurgia disponíveis:

- **Radiação fotónica** (raios- γ e raios-X): os fótons penetram no tecido e a deposição de energia decresce exponencialmente com a profundidade da penetração da radiação. É administrada com as técnicas *GammaKnife*, *Linear Particle ACelerator (LINAC)* e *CyberKnife*⁵.
- **Radiação com partículas pesadas**: o feixe de prótons é acelerado num campo magnético até atingir rapidamente uma energia máxima (*Bragg peak*). É administrada com a técnica *STereotactic Alignment for Radiosurgery (STAR)*⁶.

A radiocirurgia *Gamma Knife* utiliza radiação γ por cobalto-60 emitida por mais de 200 fontes. Os vários eixos convergem num ponto designado por isocentro. O número de isocentros pode variar na dependência do tamanho, formato (tumores não esféricos) e número de lesões. A radiação é administrada em uma única sessão de modo preciso, como se tratasse de um bisturi. A curva de isodose delimita o volume tumoral (região hipointensa no estudo imagiológico da hipófise), em detrimento das estruturas adjacentes (quiasma e nervo óptico). A fixação com moldura craniana permite que todo o volume-alvo seja englobado pela isodose prescrita enquanto as estruturas críticas são poupadas. As vias ópticas não devem receber uma dose superior a 8 Gy para que o risco de neuropatia seja mínimo. Dependendo da dose marginal, a distância de 1-5 mm entre o tumor e o quiasma óptico pode ser suficiente para realizar radiocirurgia de forma segura^{5,6}.

No *LINAC* múltiplos arcos de radiação fotónica são gerados pela aceleração de eletrões e o cruzamento desses feixes é localizado no isocentro. Comparativamente com *Gamma Knife*, submete maiores porções de tecido cerebral a radiação, mas de menor dose⁷.

A irradiação por partículas pesadas (*STAR*) utiliza feixes de prótons (2-6) modelados por colimadores que são ajustados ao volume 3-D da lesão. Devido ao *Bragg-peak*, as partículas perdem pouca energia durante a penetração dos tecidos que precedem o alvo e

libertam-na totalmente no espaço final da sua trajetória, poupando as estruturas para além da lesão. O aparelho necessário a este procedimento está disponível num pequeno número de centros e é reservado a lesões com menos de 10 cm³, de contornos irregulares, com elevada proximidade a estruturas anatómicas críticas ou lesões previamente irradiadas⁶.

Como selecionar a melhor técnica?

A técnica de radioterapia mais apropriada depende de vários fatores: forma, tamanho e localização da lesão, necessidade de rapidez de eficácia e tempo disponível para irradiação.

A *radioterapia estereotáxica fracionada* é realizada em 25-30 sessões para um plano terapêutico típico de irradiação de tumor hipofisário. Além dos inconvenientes inerentes às várias deslocações, na repetida recolocação do doente perde-se precisão na definição do alvo a irradiar. No entanto, será a técnica indicada para adenomas com extensão supra-selar próximos do quiasma ótico ou de outras estruturas críticas. Como a dose por fração é cerca de 2 Gy, o risco de lesão nervosa rádica é mínimo (< 1%), pelo que está indicada em tumores volumosos (> 3,5 cm³) ou localizados a menos de 5 mm do quiasma óptico⁸.

A *radiocirurgia* é muito conveniente para o doente, que completa o seu tratamento em apenas uma sessão. No entanto, a eficácia da terapêutica relaciona-se diretamente com a dose mínima efetiva na margem do tumor, pelo que a precisão na definição do volume tumoral é crítica e requer sofisticadas técnicas de radiologia 3D. A toxicidade da fração única de radiação é muito superior, por isso é necessário garantir uma distância mínima de segurança entre o limite tumoral e estruturas críticas adjacentes. Habitualmente o tempo de latência para normalização dos doseamentos hormonais, no caso de tumores da hipófise funcionantes, é inferior à radioterapia estereotáxica fracionada e geralmente ocorre em 2 anos⁴, alguns autores não encontraram evidência clara da superioridade da radiocirurgia em relação à radioterapia estereotáxica na redução da hipersecreção hormonal⁹. Alguns trabalhos não demonstraram relação da taxa de normalização hormonal nem com a dose administrada nem com o volume de tratamento¹⁰, outros relataram uma correlação entre a normalização hormonal e a isodose de tratamento, a dose máxima e a dose marginal¹¹. A diminuição de volume tumoral é semelhante em ambas as modalidades.

Evidência clínica

A eficácia da radioterapia deverá ser avaliada nos seguintes termos: sobrevivência, sobrevivência com tumor controlado e qualidade de vida. Em doentes com adenomas secretores há também que considerar a normalização da secreção hormonal e as comorbilidades associadas à hipersecreção hormonal em questão¹.

É possível encontrar na literatura médica inúmeras séries de vários centros que utilizam a radioterapia como opção terapêutica para os tumores da hipófise. No entanto, fruto da multidisciplinariedade exigida no seguimento desta patologia, os resultados nem sempre são claros pois a eficácia do tratamento é interpretada de forma diferente segundo a perspetiva de radioterapeutas, de neurocirurgiões e de endocrinologistas. No que concerne ao controlo hormonal há ainda outra limitação relacionada com os critérios de remissão para síndromas de hipersecreção hormonal, que se vão modificando ao longo dos anos. Desta forma os resultados publicados podem ser de interpretação difícil e a comparação entre estudos exige muito rigor.

Acromegalia

A primeira linha na terapêutica da acromegalia é a cirurgia, de acordo com as diversas orientações clínicas, nomeadamente com a mais recente da Associação de Endocrinologistas Clínicos

Americanos (AACE), de 2011. No entanto, a taxa de remissão pode variar entre 50-90% dependendo do tamanho, localização do tumor, invasão de estruturas adjacentes e experiência do neurocirurgião. Nos casos de resseção cirúrgica incompleta há a considerar ainda a terapêutica médica com análogos da somatostatina ou antagonistas do recetor da somatotrofina. É um tratamento dispendioso necessário durante toda a vida e estima-se que 30% dos doentes são parcialmente ou totalmente resistentes a estes fármacos. Em última linha surge a radioterapia^{12,13}.

As séries publicadas entre 1980-1995 definiam como critério de doença controlada uma ST (somatotrofina) em colheita aleatória inferior a 5-10 ng/mL; desde 1997 a maioria dos estudos passaram a considerar o valor de ST inferior a 2 ng/mL. Também podem ser utilizadas: IGF1 dentro do intervalo da normalidade e valor de ST após prova de sobrecarga oral à glicose inferior a 1 ng/mL (presentemente discute-se a redução deste valor nadir para 0,4 ng/mL)¹².

É ainda controverso o potencial efeito radioprotetor dos análogos da somatostatina. Assim, alguns autores sugerem a suspensão da terapêutica médica 1-3 meses antes da radiocirurgia, com a justificação de esta ser mais eficaz em células hipermetabólicas que já não estão sob o efeito antiproliferativo dos análogos da somatostatina. Atualmente considera-se como o principal fator preditivo de remissão os níveis de ST e IGF-1 antes da radiocirurgia^{13,14}.

As séries publicadas entre 1980-1995 definiam como critério de doença controlada uma ST (somatotrofina) em colheita aleatória inferior a 5-10 ng/mL; desde 1997 a maioria dos estudos passaram a considerar o valor de ST inferior a 2 ng/mL. Também podem ser utilizadas: IGF1 dentro do intervalo da normalidade e valor de ST após prova de sobrecarga oral à glicose inferior a 1 ng/mL (presentemente discute-se a redução deste valor nadir para 0,4 ng/mL)¹².

É ainda controverso o potencial efeito radioprotetor dos análogos da somatostatina. Assim, alguns autores sugerem a suspensão da terapêutica médica 1-3 meses antes da radiocirurgia, com a justificação de esta ser mais eficaz em células hipermetabólicas que já não estão sob o efeito antiproliferativo dos análogos da somatostatina. Atualmente considera-se como o principal fator preditivo de remissão os níveis de ST e IGF-1 antes da radiocirurgia^{13,14}.

Radioterapia convencional na acromegalia

A radioterapia é administrada habitualmente com doses fracionadas de 1,8-2 Gy 4 a 5 vezes por semana perfazendo um total de 45-50 Gy. Estima-se que o risco de efeitos secundários será proporcional à dose máxima e também à dose fracionada diária^{1,13}.

Relativamente ao controlo hormonal, a maioria dos autores apresenta taxas de remissão entre 50-60% aos 10 anos quando são utilizados critérios mais estritos. Nos primeiros 2 anos após radioterapia há uma redução dos valores de ST para 50-70% do seu valor inicial, seguindo-se um decréscimo mais lento ao longo de 10-20 anos^{15,16}. A redução da IGF-1 mostrou-se mais lenta, com uma normalização em 60% dos doentes ao fim de 5-10 anos¹³.

Observa-se uma diminuição de volume tumoral em mais de 50% dos casos, sendo tanto maior quanto maior o tempo de seguimento do doente. Na maior série publicada até à data, a sobrevivência livre de tumor é de 53% aos 10 anos¹⁷.

A radioterapia convencional é uma alternativa válida sempre que os tumores invadam estruturas adjacentes (seio cavernoso e lobo temporal) em doentes não curados pela cirurgia, nos parcialmente ou totalmente resistentes aos análogos da somatostatina (cerca de 30% dos doentes) ou eventualmente como primeira linha se houver uma contra-indicação à cirurgia^{13,14}.

Radiocirurgia na acromegalia

Presentemente há apenas 5 estudos baseados nos mais recentes critérios de remissão, que reportam taxas entre 17-50% aos 24 e

60 meses, respetivamente. No entanto, o período de seguimento destes doentes é ainda escasso para que se possam estabelecer comparações com a radioterapia convencional^{18–22}.

A eficácia no controlo de volume tumoral é excelente; numa recente meta-análise envolvendo 463 doentes reportam-se taxas de redução tumoral de 86 e 100% aos 3 e 5 anos, respetivamente⁹.

Assim, a radiocirurgia apresenta-se como uma hipótese de tratamento adjuvante se houver um resíduo tumoral secretor de pequeno volume e necessidade de rápido controlo hormonal ou como primeira linha em casos particulares de doentes com contraindicação à cirurgia com tumores pequenos e bem delimitados^{13,23}.

Doença de Cushing

Os critérios de remissão maioritariamente utilizados na avaliação da eficácia da radioterapia são: cortisol livre urinário das 24 horas normal e supressão do cortisol sérico matinal (< 1,8 µg/dL) após prova de frenação noturna (1 mg de dexametasona em toma única às 23 h). Os critérios de cura/remissão a longo prazo sugeridos na conferência de consenso para o tratamento da doença de Cushing (sinais clínicos de insuficiência adrenocortical, cortisol sérico matinal inferior a 2 µg/dL e cortisol livre urinário das 24 horas inferior a 20 µg/24 h) são raramente aplicáveis na avaliação da eficácia de radioterapia, dado o carácter agressivo e recidivante dos corticotrofinomas que necessitam desta modalidade terapêutica²⁴.

Radioterapia convencional na doença de Cushing

Esta modalidade de tratamento tem sido progressivamente abandonada em favor da radiocirurgia pois, ao contrário dos doentes com acromegalia, o diagnóstico é feito mais precocemente e, em média, o volume tumoral é inferior ao dos somatotrofinomas. Por esta razão, a maioria dos estudos sobre radioterapia convencional são antigos. Uma meta-análise de 7 estudos envolvendo 171 doentes reporta remissão do hipercortisolismo entre 46–100% aos 94,8 e 82,8 meses, respetivamente, com uma média de normalização hormonal de 68%. A taxa de diminuição de volume tumoral varia entre 93–100% aos 108 e 114 meses, respetivamente²⁵.

Radiocirurgia na doença de Cushing

Numa meta-análise de 22 séries compreendendo 406 doentes, a remissão bioquímica ocorreu em 20–83% num período de 26 a 108 meses, o que é inferior à percentagem de normalização do hipercortisolismo naqueles que realizam radioterapia convencional. No entanto, os doentes que fizeram radiocirurgia foram seguidos, em média, durante 42 meses, tempo que ainda é insuficiente para avaliar a máxima eficácia desta terapêutica⁹. Já a taxa de controlo tumoral, definida como redução ou estabilização de volume tumoral nos exames imagiológicos de seguimento, pode variar entre 50–100%, dependendo do tempo de acompanhamento do doente, com melhores resultados a longo prazo²⁵.

Assim, na doença de Cushing a radiocirurgia é uma opção a considerar em tumor recorrente ou residual, pois na maioria dos casos corresponde a um microadenoma com um excelente volume-alvo para o tratamento em dose única, evitando o incómodo das múltiplas sessões fracionadas e os efeitos secundários da radioterapia convencional²⁶.

O período de latência até à remissão endócrina pode variar entre 12–24 meses; neste período está indicado o tratamento médico com inibidores da síntese de esteroides para controlo do hipercortisolismo. O seguimento destes doentes deve ser prolongado a fim de avaliar o controlo de volume tumoral, rastrear os efeitos

secundários a longo prazo da radioterapia e a eventual recorrência da doença de Cushing²⁷.

Prolactinomas

Devido à excelente resposta à terapêutica médica em adenomas de vários tamanhos e à rápida melhoria sintomática, a radioterapia está reservada para casos muito excecionais como os prolactinomas refratários aos agonistas dopaminérgicos e irresssecáveis ou recidivantes após cirurgia²⁸.

A maioria dos doentes inicia agonistas dopaminérgicos como tratamento de primeira linha dada a eficácia comprovada deste tratamento médico nos prolactinomas. Todavia, esta terapêutica poderá ser nefasta por uma eventual influência nas características biológicas do tumor. Ao reduzir a atividade proliferativa das células tumorais, os agonistas dopaminérgicos podem contribuir inadvertidamente para alguma resistência das células ao dano induzido pela radiação. Nos raros casos em que a radioterapia é uma opção de tratamento, os dados relativos à sua eficácia em doentes ainda sob terapêutica médica são inconclusivos. No entanto, pensa-se que uma descontinuação prévia da terapêutica médica poderá maximizar o efeito da radioterapia²⁹.

Radioterapia convencional nos prolactinomas

Os resultados da radioterapia convencional no tratamento adjuvante dos prolactinomas são, na sua globalidade, insatisfatórios. Alguns estudos reportam normalização dos níveis de prolactina de 29–63% após seguimento de 2–13 anos^{30,31}. A série que reúne maior número de doentes remonta a 1989, em que 36 mulheres foram submetidas a uma dose total de 45 Gy após cirurgia. Todas as doentes retomaram o agonista dopaminérgico após termo da radioterapia, no entanto 4,2 anos depois este foi suspenso tendo-se mantido declínio progressivo dos níveis de prolactina em 26 doentes³².

Radiocirurgia nos prolactinomas

Apesar das taxas de controlo de volume tumoral serem excelentes: 86,7–100% após 28–42,5 meses de seguimento, o número de doentes em remissão é reduzido: 2023%, pelo que a maioria dos doentes mantém terapêutica com agonistas dopaminérgicos após a radiocirurgia⁶.

A remissão após radiocirurgia pode ser difícil de avaliar porque à lesão da haste ou do hipotálamo pela radiação pode associar-se uma ligeira hipersecreção de prolactina²⁸. O reduzido tempo de seguimento dos doentes submetidos a este procedimento também poderá contribuir para os fracos resultados. Conclui-se que ainda são necessários mais estudos controlados aleatorizados para uma avaliação clara da efetividade da radioterapia na terapêutica dos prolactinomas. Parece claro que, até à data, o seu papel resume-se a controlo sintomático dos efeitos de massa em caso de macroadenomas, em adenomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos e em que a cirurgia se revelou ineficaz.

Tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

Dado o carácter indolente destes tumores, a radioterapia era habitualmente considerada como uma abordagem excecional, apenas indicada em grandes resíduos pós-operatórios ou em doentes já com hipopituitarismo decorrente do efeito de massa. No entanto, com a evolução da técnica cirúrgica, dos métodos de diagnóstico imagiológicos e das modalidades de radioterapia, alguns centros passaram a utilizar a radioterapia de forma sistemática como tratamento de consolidação para estabilização do volume

tumoral. No entanto, esta prática foi caindo em desuso uma vez que os efeitos secundários da radiação se mostraram superiores ao benefício do controlo tumoral³³.

Tem sido difícil encontrar fatores preditivos de recidiva, pois os dados da literatura não são consistentes. No entanto, a invasão do seio cavernoso (pré-cirúrgica) e a extensão supra-selar do resíduo tumoral (no pós-operatório) parecem ser os mais importantes, a par dos marcadores de proliferação celular (Ki-67, PCNA, p53, Bcl-2), do número de mitoses e da idade de diagnóstico. Dado o fato de não existirem estudos controlados aleatorizados, a definição de tumor «de elevado risco de recorrência» permanece mal esclarecida³⁴.

Radioterapia convencional nos tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

O objetivo major da radioterapia é o controlo tumoral, que é definido pelo declínio ou estabilização do seu volume no seguimento neurorradiológico.

O maior estudo realizado até à data com 252 doentes foi conduzido por Brada et al. reportando taxas de controlo de volume tumoral de 97 e 92% aos 10 anos e 20 anos, respectivamente³⁵.

Num estudo português sobre tumores da hipófise clinicamente não funcionantes, nos doentes tratados com radioterapia complementar à cirurgia verificou-se uma taxa de progressão da doença significativamente inferior (27,8% de progressão ou recorrência vs. 80,0% sem progressão ou recorrência, $p = 0,034$)³⁶.

Radiocirurgia nos tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

Neste tipo de tumores habitualmente são administradas doses de 13-16 Gy, numa única sessão, cumprindo a distância mínima de estruturas críticas, o que na teoria poderá reduzir consideravelmente o risco de efeitos secundários da radiação³⁷.

Numa meta-análise de 21 estudos realizados entre 1998-2007 englobando 648 doentes, as taxas de controlo tumoral variam entre 88-100% com um seguimento relativamente curto (média de 38, 5 meses). Estas percentagens poderão ainda ser superiores dentro de 10-20 anos³³.

Atualmente a conduta mais consensual e prudente em doentes sem resíduo tumoral pós-cirúrgico tem sido o seguimento e observação. Quanto a optar pela radioterapia para controlo de volume tumoral, em tumores que mostram potencial de agressividade, a evidência clínica até à data não nos permite afirmar superioridade em nenhuma das modalidades de tratamento (radiocirurgia vs. radioterapia estereotáxica).

Tirotrofinomas

Os tirotrofinomas são infrequentes, no entanto, facilmente diagnosticados pela sua apresentação bioquímica. Os raros casos descritos na literatura caracterizam-se por serem na sua maioria macroadenomas, com extensão supra-selar em mais de 30% dos doentes, que poderá dificultar a sua resseção completa. Associadamente, a marcada fibrose destes tumores, possivelmente relacionada com a expressão do fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), dificulta a técnica cirúrgica³⁸. A radioterapia surge assim como um aliado importante da cirurgia transesfenoidal para se cumprirem os objetivos terapêuticos (redução do volume tumoral e restauração do eutiroidismo).

São escassos os estudos respeitantes à avaliação da eficácia da radioterapia no tratamento dos tirotrofinomas, sendo as maiores séries relativas a doentes que realizaram radioterapia convencional fracionada na dose total preconizada de 45 Gy. Num estudo que reúne 211 doentes com tirotrofinoma, em 57 foi realizada

radioterapia convencional com controlo do volume do resíduo tumoral e, simultaneamente, normalização do hipertiroidismo em 28% dos casos³⁸. Num trabalho multicêntrico franco-belga que estudou 43 doentes com tirotrofinoma, em 8 casos foi necessário recorrer à radioterapia convencional por recorrência bioquímica e tumoral pós-cirúrgica. Em 5 destes doentes foi possível obter controlo da doença ao fim de 6,8 anos de seguimento, período durante o qual foi necessária terapêutica com análogos da somatostatina e agonistas dopaminérgicos para controlo do hipertiroidismo³⁹.

Efeitos secundários da radioterapia

A morbidade imediata parecer ser inferior com a radioterapia estereotáxica fracionada e com a radiocirurgia em relação à radioterapia externa convencional, tirando partido do desenvolvimento das técnicas de imagiologia que proporcionam melhor definição do alvo e preservam estruturas críticas adjacentes²⁹. No entanto, ainda não existe informação sobre a toxicidade a longo prazo induzida pelas novas modalidades de radioterapia e por isso não é ainda possível tirar conclusões sobre a relação risco/eficácia⁴⁰.

Efeitos secundários a curto prazo

A radioterapia externa convencional pode provocar efeitos secundários a curto prazo relativamente nefastos que influenciam principalmente a qualidade de vida: náuseas e vômitos, astenia e mal-estar, otite média serosa, parotidite, mucosite, dermatite rádica e alopecia.

Com o desenvolvimento da radioterapia conformacional e das novas técnicas imagiológicas 3-D que permitem uma grande precisão, as estruturas que distam 3 mm do alvo podem ser totalmente preservadas, pelo que a incidência dos efeitos secundários imediatos diminuiu consideravelmente⁴¹.

Hipopituitarismo

Parece ser o efeito secundário mais frequente em todas as modalidades de radioterapia, com um risco cumulativo atuarial de 50% aos 10-20 anos²⁹. O fator mais importante na probabilidade de desenvolvimento deste efeito secundário é a dose de radiação que atinge a glândula normal. Os riscos variam com a anatomia do tumor (em relação à haste e restante tecido hipofisário) e com a presença ou não de hipersecreção hormonal, uma vez que os tumores funcionantes necessitam de uma maior isodose. Os tumores não funcionantes que envolvem apenas o seio cavernoso acarretam os menores riscos de hipopituitarismo, enquanto os tumores funcionantes próximos da eminência mediana ou que levam à definição de toda a sela turca como volume de tratamento são os que implicam maior risco⁴.

Estima-se que a dose limitante para a função adrenocorticotrófica seja de 18 Gy e para as funções gonadotrófica e tirotrófica seja de 15 Gy⁴².

Um viés muito frequente na maioria dos estudos que reportam este efeito secundário é a incapacidade de diferenciação entre 1) hipopituitarismo decorrente do efeito de massa tumoral e hipopituitarismo de novo após radioterapia; 2) hipopituitarismo secundário à cirurgia e hipopituitarismo secundário à radioterapia pós-cirúrgica. Em séries que avaliam o efeito exclusivo da radioterapia, a incidência de hipopituitarismo não é tão expressiva, Erridge et al. descrevem 36% de hipopituitarismo atuarial atribuível à radioterapia após um seguimento de 10 anos, com 22% de défice tiroideu, 19% de défice adrenocorticotrófico e 25% de défice gonadotrófico⁴³.

Neuropatia óptica

Na avaliação do défice visual há que excluir inicialmente a recor-rência do tumor da hipófise, a síndrome da sela vazia, a compressão dos nervos ópticos pela cicatriz pós-operatória e o desenvolvimento de doença ocular primária. A neuropatia óptica rídica é um diag-nóstico de exclusão que pode ser erradamente inferida num doente com diminuição da acuidade visual que tenha antecedentes de radioterapia cerebral⁴⁴.

A maioria das séries descreve incidência de dano visual induzido pela radiação entre 0,8-2,5% cuja sintomatologia se manifesta entre os 6 meses a 6 anos após radioterapia⁴⁵.

A comparação direta entre a incidência de neuropatia óptica nos doentes submetidos a radioterapia externa convencional e a radiocirurgia é confundida pelo facto da proximidade do quiasma e dos nervos ópticos ser uma contra-indicação à radiocirurgia. Por este motivo todos os resultados apontam para uma baixa incidência desta complicação na radiocirurgia.

Lesão da retina por isquemia também pode ocorrer após a radioterapia. A retinopatia rídica é assintomática e habitualmente um achado na fundoscopia. Pode provocar diminuição da acuidade visual meses a anos após da radiação e os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem dose de radiação, quimioterapia prévia e diabetes *mellitus*. Num estudo com 64 doentes irradiados, desenvolveram retinopatia rídica 27 olhos de 26 doentes, com uma diminuição da acuidade visual em média de 20/200. No entanto, nenhum doente submetido a uma dose inferior a 45 Gy desenvolveu esta complicação retiniana⁴⁶.

Lesão tecidual cerebral

Raramente a radioterapia induz lesão cerebral por efeito tóxico celular direto, em relação com as regiões mais atingidas pelo trajeto dos feixes de radiação. Estas lesões verificam-se apenas na radioterapia externa convencional e resultam em necrose do lobo temporal que pode provocar epilepsia do lobo temporal⁴⁷.

Tumores cerebrais secundários a radiação

A mais controversa complicação a longo prazo é a possibilidade de surgirem tumores do sistema nervoso central secundários a radiação.

Numa série de 334 doentes com tumores hipofisários submetidos a cirurgia seguida por radioterapia externa convencional com uma dose média de 45 Gy, um segundo tumor foi diagnosticado em 5 doentes (2 astrocitomas, 2 meningiomas e um sarcoma meningeal), traduzindo um risco cumulativo desta complicação em 1,3% aos 10 anos e 1,9% aos 20 anos, o que significa um risco relativo para desenvolver um tumor cerebral 10 vezes superior à população em geral⁴⁸. Numa atualização deste estudo realizado em 2005 com 426 doentes submetidos a radioterapia convencional após cirurgia, entre 1962-1994, 11 pessoas desenvolveram um segundo tumor do SNC, 5 benignos (5 meningiomas) e 6 malignos (4 gliomas, um sarcoma e um tumor neuroectodérmico primitivo periférico) durante 20 anos de seguimento, que se traduz num risco cumulativo de 2% aos 10 anos e 2,4% aos 20 anos⁴⁹.

Há, no entanto, a considerar que a população estudada é alvo de exames imagiológicos seriados, o que aumenta a probabilidade de diagnóstico de tumores do SNC (sabe-se que existe uma percentagem importante de meningiomas benignos assintomáticos na população geral). Também existem lacunas relativamente ao estudo do perfil molecular destes doentes, cujas alterações genéticas, ainda não esclarecidas até à data, os poderão tornar mais suscetíveis ao desenvolvimento tumoral⁴¹.

Apesar deste efeito secundário não ser negligenciável, a qualidade de vida de um doente com uma endocrinopatia em remissão e sem sintomas decorrentes do efeito de massa durante 20 anos poderá ser superior ao risco de vir a desenvolver um tumor benigno do SNC, principalmente em doentes com mais de 50 anos.

Não existem ainda dados publicados relativamente à radiocirurgia e radioterapia fracionada estereotáxica por não haver tempo de seguimento suficiente dos doentes submetidos a estas técnicas. No entanto, o facto de reduzirem o volume de tecido cerebral normal sujeito a radiação poderá contribuir para uma diminuição deste efeito secundário⁴⁹.

Efeitos neurocognitivos

Nesta área existe uma grande lacuna relativamente à falta de testes internacionalmente validados para quantificar o grau de défice cognitivo pré e pós-radioterapia. Também o dano tecidual peri-cirúrgico e o hipopituitarismo poderão manifestar-se desta forma. Ainda se acrescenta o facto dos médicos que habitualmente seguem estes doentes (endocrinologistas, neurocirurgiões, radio-terapeutas) não estarem tão alerta para queixas menos específicas (défices de memória, dificuldade de concentração, labilidade emocional, etc.) o que contribui para a subvalorização destes efeitos secundários⁴¹.

Sabe-se que na radioterapia externa convencional o hipocampo, sistema límbico e corpos mamilares estão dentro da área irradiada. Em doentes com metástases cerebrais submetidos a irradiação do hipocampo comprovou-se um declínio na capacidade de aprendizagem proporcional à dose hipocámpica de radiação⁵⁰.

Além do efeito direto da radiação, há também a considerar outros mecanismos de lesão: variações hormonais com interferência na performance neurocognitiva e o stress secundário às várias terapêuticas e anos de seguimento. No entanto, no único estudo dirigido à função cognitiva realizado até à data em doentes com tumores da hipófise (tumores clinicamente não funcionantes) não houve diferenças significativas entre o grupo irradiado e não irradiado⁵¹.

Mortalidade

Um grande estudo prospetivo com 1.000 doentes publicado em 2001 demonstrou uma associação entre radioterapia e um aumento na taxa de mortalidade nos doentes com hipopituitarismo que tinham realizado radioterapia externa convencional (incremento absoluto de 0,61 atribuível maioritariamente a doença cerebrovascular, que foi 4 vezes superior neste grupo de doentes). Os autores também reportaram uma maior mortalidade nos doentes diagnosticados com hipopituitarismo em idade jovem (taxa de mortalidade padronizada de 4,87 nos doentes diagnosticados com menos de 20 anos vs. 1,0 naqueles com mais de 60 anos) sendo de particular relevância o facto de metade dos doentes submetidos a radioterapia terem menos de 50 anos na altura do tratamento⁵¹. Em outros trabalhos a incidência atuarial de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes irradiados por adenoma hipofisário foi de 4% aos 5 anos, 11% aos 10 anos e 21% aos 20 anos, ou seja, um risco relativo de 1,45 para os homens e 2,22 para as mulheres relativamente à população em geral⁵². No entanto, a etiologia do AVC é discutível, uma vez que para a doença cerebrovascular concorrem vários fatores: hipopituitarismo (particularmente os défices de somatotrofina e gonadotrofinas), lesão rídica do endotélio vascular do tipo aterosclerótica, efeito angiogénico dos fatores de crescimento produzidos pelo tumor, sequelas do efeito de massa nos vasos cerebrais e dano peri-cirúrgico. Também há que ter em conta as características específicas dos doentes propostos para radioterapia que podem contribuir para a doença cerebrovascular: tumores

hipofisários com características de maior agressividade, comorbidades significativas que contraindicam a cirurgia e hipersecreção hormonal persistente⁴¹.

Deste modo, parece ser precipitado atribuir apenas à radiação a responsabilidade do aumento de prevalência de AVC nestes doentes.

Conclusões

O tratamento dos tumores da hipófise é baseado numa abordagem multidisciplinar em que várias opções terapêuticas são válidas (cirurgia, terapêutica médica, radioterapia) necessitando de seguimento e observação prolongados.

Atualmente, a radioterapia externa convencional parece já não ter lugar face às vantagens claras das novas técnicas. Ainda permanece o debate sobre a eficácia da radiocirurgia vs. radioterapia estereotáxica fracionada. Os resultados relativamente ao controlo de volume tumoral são sobreponíveis e a rapidez de normalização de secreção hormonal é maior na radiocirurgia, embora alguns estudos afirmem que não há diferenças significativas. A toxicidade não parece ser muito superior na radiocirurgia, desde que se respeitem as indicações precisas relativamente à proximidade tumoral a estruturas críticas¹.

O papel da radiocirurgia é ainda complementar à ressecção cirúrgica, embora possa ser o tratamento primário em casos selecionados. A publicação de novas séries, de preferência prospectivas, com critérios uniformes e bem definidos para o controlo da secreção hormonal e com seguimento prolongado dos doentes poderá confirmar os resultados até agora apresentados e definir a eficácia e segurança da radiocirurgia no tratamento dos tumores da hipófise.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Brada M, Jankowska P. Radioterapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:263–75.
- Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck*. 2007;29:387–91.
- Chan A, Cardinale R, Loeffler J. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, Halperin CA, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Castro D, Salvajoli J, Canteras M, Cecílio SA. Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:996–1004.
- Jackson I, Norén G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1999;28:133–42.
- Platta C, Mackay C, Welsh J. Pituitary Adenoma – a radiotherapeutic perspective. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:408–19.
- Rahman M, Murad G, Bova F, Friedman WA, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: Accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009;2:E13.
- Sun D, Cheng J, Frazier J, Batra S, Wand G, Kleinberg L, et al. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: A single center experience and review of literature. *Neurosurg Rev*. 2011;34:181–9.
- Minniti G, Gilbert C, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endoc Metab Disord*. 2009;10:135–44.
- Kim MS, Lee SI, Sim JH. Gamma Knife radiosurgery for functioning microadenoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72 Suppl 1:119–24.
- Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: Facts associated with endocrine normalization. *J Neurosurg*. 2002;97:525–30.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 4.
- Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12:3–10.
- Rowland N, ASTi M. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus*. 2012;29:E12.
- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1239–45.
- Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment for acromegaly: Is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10:53–9.
- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;53:321–7.
- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: A 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3105–22.
- Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: Correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4483–8.
- Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: Long term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:588–95.
- Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: Factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg*. 2007;106:833–8.
- Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:255–63.
- Oldfield E. Unresolved issues: Radiosurgery versus radiation therapy; medical suppression of growth hormone production during radiosurgery; and endoscopic surgery versus microscopic surgery. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E16.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454–62.
- Starke R, Williams B, Vance M, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: An evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:356–64.
- Losa M, Picozzi P, Redaelli M. Pituitary radioterapy for Cushing's disease. *Neuroendocrinol*. 2010;92 Suppl 1:107–10.
- Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51/8:1373–80.
- Ghostine S, Ghostine MS, Johnson WD. Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors. *Neurosurg Focus*. 2008;24:E8.
- Sheplan Olsen L, Robles Irizarry L, Chao S, Weil R, Hamrahian A, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2012;15:135–45.
- Sheline G, Grossman A, Jones AE, Besser G. Radiation therapy for prolactinomas. New York, NY: Raven Press; 1984.
- Mehta AE, Reyes FI, Faiman C. Primary radiotherapy of prolactinomas: Eight- to 15-year follow up. *Am J Med*. 1987;83:49–58.
- Grisby PW, Simpson JR, Emami BN, Fineberg BB, Schwartz HG. Prognostic facts and results of surgery and postoperative irradiation in the management of prolactinomas. *Int J Radioat Oncol Biol Phys*. 1989;16:1411–7.
- Kanner A, Corn B. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary*. 2009;12:15–22.
- Boelaert K, Gittoes N. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *European J Endocrinol*. 2001;144:569–75.
- Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellers P, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:571–8.
- Gomes ML. Tese de Doutoramento da Universidade de Coimbra Tumores da Hipófise: contribuição do estudo clínico e molecular para o conhecimento da patogenia e comportamento biológico dos tumores clinicamente não funcionantes. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2011.
- Weber D, Momjian S, Pralong F. Adjuvant or radical fractionated stereotactic radiotherapy for patients with pituitary functional and nonfunctional macroadenoma. *Radiation Oncol*. 2011;6:169–75.
- Peccoz-Beck P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:123–34.
- Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:433–42.
- Kajiwaru K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, et al. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: A review of recent literature. *Neurol Med Chir*. 2010;50:749–55.
- Ayuk J, Stewart P. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12:35–9.
- Vladyka V, Liscak R, Novotny J, Marek J, Jezková J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in Gamma Knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2003;52:309–16.
- Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiation Oncol*. 2009;93:597–601.
- Goldsmith B, Shrieve D, Loeffler J. HiST efficacy without visual damage: The current status of pituitary radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1995;33:765–7.
- Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Müller RP, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:173–86.

46. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:765.
47. Vance M. Pituitary radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:479–87.
48. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, et al. Risk of secondary brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* 1992;304:1343–6.
49. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:800–4.
50. Mahajan A, Dong L, Prabhu S, Wang C, Zhang Y, Lifei Z, et al. Application of deformable image registration to hippocampal doses and neurocognitive outcomes. *Soc Neuro Oncol.* 2007;9:583–9.
51. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RP, van den Bergh AC, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol.* 2011;74:481–7.
52. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet.* 2001;357:425–31.



Clinical case

Primary biliary cirrhosis and Graves disease—A combination rarely found

Alexandra Vieira^{a,*}, Sandra Paiva^b, Francisco Carrilho^c, Manuela Carvalheiro^d

^a Interna do Internato Complementar de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Chefe de Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^d Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 May 2012

Accepted 20 June 2013

Available online 7 August 2013

Keywords:

Graves disease

Primary biliary cirrhosis

ABSTRACT

Objective: To describe the rare association between primary biliary cirrhosis (PBC) and Graves disease (GD).

Methods: Report the clinical, biochemical, and pathological findings of the patient and review the relevant literature.

Results: Female, 63 years old, sent to the endocrinologist for hyperthyroidism. The patient had a history of cholecystectomy and PBC diagnosed 9 years (previously). Before, she reported palpitations, excessive sweating, irritability and weight loss.

Physical examination: heart rate of 80 bpm, coarse tremor, bosselated thyroid and non-pulsatile.

Laboratory findings: TSH 0.01 $\mu\text{UI/mL}$ (0.27–4.20), free T4 3.76 ng/dL (0.93–1.7), anti-TPO 244 UI/mL (<34), TRAbs 4.2 U/L (<1.5).

Patient was treated with methimazole 15 mg/day and propranolol 20 mg/day. For persistence of hyperthyroidism, despite the increase in the methimazole dose, the patient underwent radioiodine therapy. Afterwards she developed hypothyroidism and therefore was treated with levothyroxine. She is currently euthyroid.

Conclusion: Despite frequent association of autoimmune diseases in the same individual, the authors present this case because of the rare association between PBC and GD.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Cirrose biliar primária e doença de Graves—Uma combinação rara

RESUMO

Objetivo: Descrever a associação rara entre cirrose biliar primária (CBP) e doença de Graves (DG).

Métodos: Descrevemos os dados clínicos, bioquímicos e patológicos do doente e revemos a literatura relevante.

Resultados: Sexo feminino, 63 anos, enviada à consulta de endocrinologia por hipertiroidismo. Paciente apresentava antecedentes de colecistectomia e CBP diagnosticada há 9 anos. Referia palpitações, sudorese excessiva, irritabilidade e perda de peso.

Exame físico: frequência cardíaca de 80 bpm, tremor grosseiro, tireoide bosselada e não pulsátil. Dados laboratoriais: TSH 0,01 $\mu\text{UI/mL}$ (0,27–4,20), T4 livre 3,76 ng/dL (0,93–1,7), anti-TPO 244 UI/mL (<34), TRAbs 4,2 U/L (<1,5).

A paciente foi medicada com metimazol 15 mg/dia e propranolol 20 mg/dia. Por persistência do hipertiroidismo, apesar do aumento da dose do metimazol, a doente foi submetida a terapêutica com iodo. Posteriormente desenvolveu hipotiroidismo e, por isso, foi medicada com levotiroxina. Atualmente, está em eutiroidia.

Conclusões: Apesar da associação frequente de doenças autoimunes no mesmo indivíduo, os autores apresentam este caso pela associação rara entre CBP e DG.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doença de Graves

Cirrose biliar primária

* Corresponding author.

E-mail address: alexandravieiracastro@hotmail.com (A. Vieira).

Introduction

Primary biliary cirrhosis (PBC) is most frequently a women's disease¹ that occurs between the fifth and seventh decades of life.² The etiology is unknown, although it is presumed to be autoimmune in nature.^{1–3} The classic pathophysiological process in PBC is damage to the biliary epithelial cells lining the small intrahepatic bile ducts (and their progressive destruction). Bile duct loss is progressive and in the end stages of the disease there can be a complete loss of small intrahepatic ducts. Fibrosis occurs within the liver as a consequence of progressive damage, and this can lead to cirrhosis over a variable time period.⁴

Associations between PBC and other autoimmune diseases have been reported: autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome and Raynaud's phenomenon.^{1,3,5} Although association of PBC with hyperthyroidism is quite rare,^{3,5–7} in this case report the authors describe a patient with PBC and hyperthyroidism by Graves' disease (GD). Only six patients with PBC and hyperthyroidism have been reported in the literature: four with GD, one with hashitoxicosis and another with painless thyroiditis.^{1,3,8–10}

Case report

A 55-year-old woman was admitted due to liver dysfunction in February 1998. Six months earlier, she was found to have an elevated level of γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) at 590 U/L (normal range, 7–32), alkaline phosphatase (ALP) at 570 U/L (normal range, 36–101), aspartate aminotransferase (AST) at 51 U/L (normal range, 10–42) and alanine aminotransferase (ALT) at 57 U/L (normal range, 10–40); hemogram with platelets and bilirubin were normal; erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 63 (normal range, <35). This patient was not an alcoholic, and had no history of blood transfusions or drug allergies but with a history of cholecystectomy for 22 years previously due to gallstones. She had malar erythema; no ascites, edema or xanthomas.

Abdominal ultrasonography: "Liver with increased size, regular borders and uniform texture; normal biliary duct system, spleen, pancreas and kidneys without changes."

Antimitochondrial antibodies (AMAs) were positive (+++). Hepatitis C virus and hepatitis B surface antigen were both negative. Anti SSA, SSB, Sm, RNP, Scl70, centromere, nucleolar, gastric parietal cells, liver–kidney microsomal, actin, gliadin, endomysio and reticulina antibodies, were negative as well. Antinuclear antibody

(ANAs) and anti smooth muscle antibody (SMA) were positive (+++).

Pathological study of the biopsy material from the liver showed PBC stage IV ("...septal fibrosis, sometimes delimited nodules of hepatocytes... portal spaces are expanded by the presence of a mononuclear infiltrate of moderate intensity, accompanied by ductular reaction and paucity of bile and interlobular ducts. There is halo effect where the periportal hepatocytes have clear cytoplasm and xanthomatous appearance of protein deposits associated with copper, indicating chronic cholestasis. Periportal inflammatory activity of type bile and mild lobular, as well as bilirubinostasis"). The patient was diagnosed as PBC due to the clinical criteria and pathological findings. Treatment with ursodeoxycholic acid 750 mg/day was initiated.

The patient was followed in the Gastroenterology department and treated with immunosuppressors and immunomodulators. Only one hospitalization, in April 2006, for decompensation (jaundice and bilirubinuria) (Table 1).

In December 2006 the patient was sent to the Endocrinology outpatient clinic for hyperthyroidism. At the time, she was being treated with ursodeoxycholic acid 500 mg twice a day. Palpitations, excessive sweating, irritability and weight loss were reported in the previous month.

Physical examination revealed blood pressure of 130/80 mmHg and pulse was 80 beats/min; no exophthalmia. She presented coarse tremor, bosselated and non-pulsatile thyroid. Laboratory findings: TSH 0.01 μ UI/mL (0.27–4.20), free T4 3.76 ng/dL (0.93–1.7), anti-TPO 244 UI/mL (<34) and TRAbs 4.2 U/L (<1.5) (Table 2).

She was then treated with methimazole 15 mg/day and propranolol 10 mg twice a day.

Thyroid ultrasonography showed an enlarged, lobulated, slightly heterogeneous gland and a nodule with 1 cm in diameter in the left lobe (Fig. 1).

Fine-needle aspiration biopsy was performed and the diagnosis was colloid nodule.

The iodine thyroid scintigraphy showed diffusely increased uptake and distributed

almost uniformly with only a small hypoactive area located on the middle third of the left lobe; this study was highly suggestive of Graves' disease.

The methimazole dose was carefully increased because of previous liver disease. Due to persistence of hyperthyroidism and slight worsening of liver tests, the patient underwent radioiodine therapy (7.4 mCi).

Table 1
Laboratorial findings of the patient.

	December 1997	November 2006	February 2007	Normal range
Total bilir. (mg/dL)	0.6	1.3 \uparrow	0.7	0.3–1.0
Direct bilir. (mg/dL)	0.2	0.4 \uparrow	0.3	<0.3
AST (U/L)	51 \uparrow	51 \uparrow	32	10–42
ALT (U/L)	57 \uparrow	39	20	10–40
γ -GT (U/L)	590 \uparrow	102 \uparrow	112 \uparrow	7–32
ALP (U/L)	570 \uparrow	239 \uparrow	306 \uparrow	36–101

Table 2
Thyroid status and medication.

	17/11/06	20/12/06	16/01/07	Normal range
TSH (μ UI/mL)	0.01 \downarrow	0.01 \downarrow	0.01 \downarrow	0.4–4
FT4 (ng/dL)	3.76 \uparrow	2.65 \uparrow	1.8	0.78–1.94
Anti-TPO (UI/mL)		244 \uparrow	2806 \uparrow	<60
Anti-TG (UI/mL)		58.2	16.5	<60
TRAbs (U/L)			4.2 \uparrow	<1.5
Methimazole doses		15 mg	20 mg	
Propranolol doses		20 mg	15 mg	



Fig. 1. Nodule with 1 cm in the left lobe of thyroid.

Afterwards the patient developed hypothyroidism and was therefore treated with levothyroxine (0.15 mg/day). She is currently euthyroid.

Discussion and review of literature

PBC is diagnosed by liver biopsy and presence of AMAs. AMAs can be found in 90–95% of patients with PBC, and have a specificity of 98% for this disease. ANAs can be identified in 20–50% of patients with PBC; SMA may also be found in this type of patients.¹¹ Laboratory data in our patient fulfilled all diagnostic criteria for PBC: significant elevations of the ALP and γ -GT; elevated ESR is present in most cases.

It is possible that a patient with one autoimmune disease presents another one. PBC with hyperthyroidism was reported in only six patients: four with GD, one with hashitoxicosis and another with painless thyroiditis.

GD is currently accepted as an autoimmune disease of unknown etiology. The gene CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), located on chromosome 2q33 has been implicated in the onset of GD and PBC. CTLA-4 is a T cell surface molecule which interacts (in competition with the costimulatory molecule CD28) with the ligands B7-1 and B7-2 on antigen-presenting cells to influence the induction, maintenance and, particularly, termination of peripheral T cell responses.^{12–14} The net interaction of CD28 and CTLA-4 with their ligands may influence the nature of T-cell responses by determining the extent and kinetics of T cell activation.

A strong association between the CTLA-4 exon 1 polymorphism and PBC was reported.¹² Meta-analysis involving over 13,000 subjects found significant association between polymorphisms in the A49G and CT60 alleles with GD and Hashimoto's thyroiditis.¹⁵ This supports the hypothesis that common immunoregulatory pathways may be involved in the etiology of autoimmunity.

Finally, both diseases, GD and PBC, are associated with DRB1*0801.^{17,18}

Conclusion

Like several bizarre autoimmune associations, this case shows that the connection of PBC with GD is possible (although extremely rare).

The choice of methimazole and the careful increase of dosage was due to the following facts: hepatic toxicity with methimazole is not as severe as the potentially life-threatening hepatocellular reactions that are seen with propylthiouracil; the patient had abnormal hepatic tests predominantly cholestatic – rare hepatic abnormalities associated with methimazole are typical of a cholestatic process; the side effects of methimazole are dose-related.¹⁶ In cases of previous liver disease we propose the monitoring of liver tests due to the possibility of worsening. If necessary, treatment should be made with ¹³¹I (which happened in this case).

Our recommendation for all clinicians is that when a patient has an autoimmune disease, extra attention should be paid to the signs and symptoms in order to investigate the presence of another autoimmune disease as the association of diseases with this etiologic basis is common.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Yasar D, Ozenirler S, Dogan M. A patient with primary biliary cirrhosis accompanied by Graves disease and Hurthle cell adenoma. *Turk J Gastroenterol.* 2007;18(3):198–200.
2. Kumagi T, Heathcote E. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:1.
3. Sato N, Ohira H, Orikasa H, Shinzawa J, Suzuki T, Tojo J, et al. Primary biliary cirrhosis associated with painless thyroiditis. *Intern Med.* 1999;38:244–8.
4. Jones D. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1615–24.
5. Mackay R, Whittingham S, Fida S, Myers M, Ikuno N, Gershwin M, et al. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev.* 2000;174:226–37.
6. Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17:23–33.
7. Huang M, Liaw Y. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10:354–450.
8. Mayaudon H, Algayres JP, Crozes P, Legrelle M, Bauduceau B. Basedow disease during primary biliary liver cirrhosis. *Presse Med.* 1994;23:629.
9. Nieri S, Riccardo GG, Salvadori G, Surrenti C. Primary biliary cirrhosis and Graves' disease. *J Clin Gastroenterol.* 1985;7:434–7.
10. Sasaki H, Mataka H, Eimoto T, Shimizu M, Aoyama S, Okumara M. Asymptomatic primary biliary cirrhosis (A-PBC) associated with so-called "Hashitoxicosis". *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 1987;76:746–7.
11. Van Leeuwen D, Sood G, Ferrante D, Lazenby A, Sellers M. 38-year-old African-American woman with an unusually rapid progression of primary biliary cirrhosis: a missed opportunity. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):395–406.
12. Agarwal K, Jones D, Daly A, James O, Vaidya B, Pearce S, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2000;32:538–41.
13. Thompson C, Allison J. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity.* 1997;7:445–50.
14. Bluestone J. Is CTLA-4 a master switch for peripheral T cell tolerance? *J Immunol.* 1997;158:1989–93.
15. Sgarbi J, Maciel R. Patogénese das doenças auto-imunes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:5–14.
16. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, Boutzios G, Christou M, Zerva A, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and report of literature. *Endocrine.* 2010;38:24–8.
17. Charatcharoenwithaya P, Lindor K. Current concepts in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2005;4(3):161–75.
18. Hunt P, Marshall S, Weetman A, Bunce M, Bell J, Wass J, et al. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:491–9.



Caso clínico

Um caso particular de síndrome poliglandular autoimune tipo 2

Eduardo Aguiar Oliveira^{a,*}, Eduardo Santos Ribeiro^a, Rosa Dantas^b, Joana Guimarães^b e Pires Geraldo^a

^a Serviço de Medicina, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 2 de novembro de 2012

Aceite a 10 de junho de 2013

On-line a 16 de novembro de 2013

Palavras-chave:

Síndrome poliglandular autoimune tipo 2

Doença de Addison autoimune

Diabetes mellitus tipo 1

Disfunção tiroideia autoimune

Síndrome de Carpenter

R E S U M O

De entre as síndromes poliglandulares autoimunes (SPGA), a mais frequente é a SPGA tipo 2, que designa a associação de doença de Addison (DA) autoimune com diabetes mellitus (DM) tipo 1 e/ou disfunção tiroideia autoimune. Estas patologias major estão presentes com diversas combinações entre si, podendo ainda coexistir com outras doenças autoimunes minor, endócrinas ou não. A SPGA tipo 2 é mais frequente em mulheres adultas, com prevalência de 2 casos por cada 100.000 habitantes.

A síndrome de Carpenter (*designação que tem vindo a cair em desuso*) é um caso particular de SPGA tipo 2, correspondendo a cerca de 10% do total, em que estão presentes todas as manifestações major (DA, DM tipo 1 e disfunção tiroideia autoimune).

Os autores apresentam um caso clínico de um jovem do sexo masculino, com diagnóstico de DM tipo 1 desde a infância, que foi internado para estudo de quadro de vômitos, dor abdominal e alterações hidroelectrolíticas (hiponatremia grave e hipercalemia) e cuja investigação etiológica culminou no diagnóstico de SPGA tipo 2.

O tratamento desta síndrome implica as mesmas medidas utilizadas para terapêutica das patologias diagnosticadas isoladamente, embora por vezes sejam necessários pequenos ajustamentos.

Com este caso pretende-se promover o debate para eventualmente instituir protocolos de diagnóstico e seguimento de doentes com manifestações de autoimunidade, para o seu atempado diagnóstico e melhoria na qualidade de vida e sobrevida.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

A clinical case report of autoimmune polyglandular syndrome type 2

A B S T R A C T

Among the entire range of autoimmune polyglandular syndromes (APS), the most frequent is APS type 2, which designates the association between autoimmune Addison's disease (AD) and Diabetes mellitus (DM) type 1 and/or autoimmune thyroid malfunction. These major diseases can present themselves in different combinations, and sometimes they may also coexist with other minor autoimmune diseases, endocrinological or not. APS type 2 is more frequent in adult women, with a prevalence of 2 cases per 100.000 inhabitants.

Carpenter's syndrome (*although this designation is being abandoned*) designates a particular case of APS type 2 – about 10% of total APS – in which all of the major diseases are present (AD, DM type 1 and autoimmune thyroid malfunction).

The authors present a clinical case of a young man, who had been diagnosed DM type 1 during infancy, that was admitted to the infirmary for etiological study of vomiting, abdominal pain and hydroelectrolyte disturbance (severe hyponatremia and hyperkalemia). This study led to a Carpenter syndrome diagnosis.

Carpenter syndrome treatment involves the same approach as if the pathologies had been diagnosed by themselves, although sometimes small adjustments should be made.

Keywords:

Autoimmune polyglandular syndrome type 2

Autoimmune Addison's disease

Diabetes mellitus type 1

Autoimmune thyroid malfunction

Carpenter's syndrome

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dr.edu.oliveira@yahoo.com (E. Aguiar Oliveira).

With this clinical case report we wish to promote the debate toward establishing diagnosis protocols e follow-up procedures in patients with autoimmune diseases, aiming its attempted diagnosis and quality of life improval.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Estão descritas desde longa data associações entre diversas doenças autoimunes (endócrinas e não endócrinas), que são denominadas por síndrome poliglandular autoimune (SPGA). Existem múltiplas combinações destas patologias autoimunes, que surgem com frequências variáveis.

A SPGA tipo 2 é a forma mais comum de SPGA. É, no entanto, uma doença rara, com uma prevalência de 1,4-2 casos por 100.000 habitantes¹, que afeta sobretudo mulheres adultas (20-40 anos). Embora seja uma doença poligénica, associa-se sobretudo à presença de antígenos HLA DR3 e HLA DR4, com padrão de transmissão aparentemente autossómico dominante com penetrância incompleta¹.

O diagnóstico é estabelecido quando se verifica a presença no mesmo doente de doença de Addison autoimune (presente em 100% dos casos, por definição²), diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) autoimune e/ou doença tiroideia autoimune (síndrome de Schmidt). Podem coexistir com outras manifestações menos frequentes (4-11% dos casos) como vitiligo, gastrite autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite autoimune e alopecia, assim como com outras condições raras associadas à doença (frequência inferior a 1%), nomeadamente *Miastenia gravis*, artrite reumatoide e síndrome de Sjogren³.

A primeira manifestação de doença autoimune é habitualmente DM tipo 1, seguida pelo aparecimento das outras (cuja ordem cronológica é variável⁴). Apenas 10% dos doentes apresentam a tríade completa das manifestações major⁵ (também denominada síndrome de Carpenter⁶, designação em utilização cada vez menos frequente).

O tratamento da síndrome envolve as medidas terapêuticas que são utilizadas nestas patologias quando surgem isoladamente^{4,5}.

O prognóstico dos indivíduos com SPGA tipo 2 relaciona-se sobretudo com as manifestações de insuficiência suprarrenal, responsáveis pela morbilidade e mortalidade destes doentes⁵.

Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um jovem do sexo masculino de 23 anos, de raça caucasiana, seguido em consulta de endocrinologia desde o diagnóstico de DM tipo 1 na infância (medicado habitualmente com insulina isofânica 18+0+16 U), que recorreu ao serviço de urgência por quadro de dor abdominal difusa, vômitos e hiperglicemia (glicemia capilar de 338 mg/dL).

Após observação inicial foram pedidos exames analíticos, que revelavam hiponatremia grave (103 mEq/dL) e hipercalemia (6,0 mEq/dL) (ver tabela 1 com restante estudo analítico do SU). Colocada hipótese diagnóstica de se tratar de cetacidose diabética, que foi rapidamente excluída com a ausência de cetonemia e cetonúria, assim como pela gasometria arterial (sem alterações do equilíbrio ácido-base). Para compensação clínica e estudo etiológico do quadro clínico foi internado, após correção de hipercalemia com administração de 8 U insulina regular (também para melhor controlo glicémico), salbutamol nebulizado e furosemida e.v.

Já no internamento foram pedidos doseamentos de ACTH, cortisol plasmático e urinário pela suspeita de insuficiência suprarrenal (apesar da ausência de outras características clínicas desta entidade, incluindo hiperpigmentação cutânea). Dada a dificuldade de

Tabela 1

Resultados analíticos à admissão no serviço de urgência

Análise (unidades)	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina ($\times 10^{12}/L$)	14,1	13,0–18,0
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	7,9	4,1–11,1
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	247	150–500
Ureia (mg/dL)	22,3	10,0–50,0
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,6–1,2
Na ⁺ (mEq/L)	103,5	136,0–146,0
K ⁺ (mEq/L)	6,0	3,5–5,1
Cl ⁻ (mEq/L)	71	98,0–106,0
TGO (U/L)	36	10–37
TGP (U/L)	73	30–65
LDH (U/L)	161	100–190
PCR (mg/dL)	0,17	<0,5
VS (mm/1. ^a h)	20	<20

Cl⁻: cloro; K⁺: potássio; LDH: desidrogenase láctea; Na⁺: sódio; PCR: proteína C reativa; TGO (AST): aspartato aminotransferase; TGP (ALT): alanina aminotransferase; VS: velocidade de sedimentação.

controlo metabólico e hidroeletrólítico (hiperglicemias mantidas, hiponatremia de difícil correção³, poliúria superior a 8.000 cc/24 h), foi requisitado doseamento de aldosterona sérica e atividade plasmática de renina.

Foram requisitados exames de imagem, todos sem alterações (TC crânio-encefálica, RM da hipófise e TC das glândulas suprarrenais).

Cerca de 4 dias após admissão na enfermaria, iniciou empiricamente substituição glicocorticoide com hidrocortisona 15 mg/dia (10+5) com boa resposta a nível de correção de ionograma. Para a alta clínica tentou-se medicação somente com prednisolona, tendo havido agravamento da hiponatremia, pelo que foi então associada fludrocortisona 0,5 mg id.

Com o estudo efetuado compatível com insuficiência suprarrenal, com disfunção tiroideia subclínica e presença de autoanticorpos antitiroideos (ac. antitireoglobulina e ac. antiperoxidase), colocou-se hipótese diagnóstica de SPGA tipo 2, que foi confirmada com a positividade de anticorpos dirigidos contra as cápsulas suprarrenais (resultados completos na tabela 2).

O doente teve alta do internamento medicado com prednisolona 10+5 mg id, fludrocortisona 0,1 mg id, levotiroxina 50 ug id, insulina glargina 0+0+30 U e insulina humana 10+10+10 U, mantendo seguimento na consulta de endocrinologia e encontrando-se assintomático (controlo analítico revela ionograma estabilizado, HbA1c de 7,4 e TSH ainda de 5,54 com T₄L 1,01, mantendo terapêutica com levotiroxina).

Discussão

A SPGA tipo 2 é a forma mais comum de SPGA, embora seja uma patologia rara. Estes doentes apresentam uma combinação de doença de Addison autoimune, DM tipo 1 e disfunção tiroideia

³ seguindo a fórmula $V_{\text{infundir}} = [\Delta \text{ desejada Na}^+ \times (\text{água corporal} + 1)] / ((\text{Na}^+_{\text{doente}} - \text{Na}^+_{\text{soro infundido}}))$. O volume total de soro a infundir é dado por esta fórmula, em que é multiplicada a variação de concentração de sódio desejada pela (água corporal total+1) e este resultado é dividido pela diferença entre o sódio sérico do doente e a concentração de sódio infundido (por exemplo, 1000ml de soro fisiológico correspondem a 154mmol/L de sódio).

Tabela 2
Resultados do estudo de autoimunidade e eixo hipófise-suprarrenal

Parâmetro (unidades)	Resultado	Valores de referência
TSH (µg/mL)	7,21	0,1–4,0
T ₃ L (pg/mL)	2,2	1,5–5,0
T ₄ L (ng/dL)	1,0	0,8–1,5
Ac. antitireoglobulina (U/mL)	187	<40
Ac. antiperoxidase (U/mL)	194	<35
ACTH (pg/mL)	638	<46
Cortisol sérico (µg/dL)	4,17	5–25
Cortisol urinário (µg/dL)	75,1	55,5–286
Aldosterona (pg/mL)	40,2	10–105
Atividade renina plasmática (µg/mL/h)	29,2	0,4–1,9
Hormona antidiurética (pg/mL)	3,93	<14,0
PTH (pg/mL)	20,2	12–72
Ac. IgG cápsulas suprarrenais	Positivo (1/20)	<1/10
Ac. anti-insulina	Positivo	

Ac.: anticorpos; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; PTH: paratormona; TSH: hormona estimulante da tireoide; T₃L: triiodotironina livre; T₄L: tiroxina livre.

autoimune, sendo pouco comum a associação destas 3 entidades no mesmo doente. A presença predominante de SPGA tipo 2 em indivíduos do sexo feminino relaciona-se com a maior frequência de disfunção tiroideia neste sexo, que está presente em 90% dos doentes.

Na presença de doença de Addison autoimune ou DM tipo 1, não é consensual a indicação para pesquisa de existência de outras entidades incluídas na SPGA tipo 2 (tendo presente a possibilidade de existência de marcadores específicos, mesmo que ainda sem doença clinicamente detetável)^{7–9}. Deste modo, seria possível diagnóstico mais precoce e início de terapêutica dirigida atempada, com consequente diminuição de morbi e mortalidade associada¹⁰. Quando se opta pela realização do referido estudo, recomenda-se a avaliação não só de autoimunidade e disfunção suprarrenal, pancreática e tiroideia, mas também gonadal, gástrica e intestinal⁵ (pela possibilidade de ocorrência de hipogonadismo, gastrite autoimune e doença celíaca, respetivamente).

Por se tratar de entidade com padrão de transmissão familiar, devem também ser pesquisados os familiares em primeiro grau destes doentes^{5,7}.

O tratamento destes doentes apresenta algumas particularidades, apesar de os princípios gerais serem idênticos aos utilizados na abordagem às doenças diagnosticadas isoladamente.

A crise suprarrenal é uma emergência médica, cujo tratamento deve ser iniciado empiricamente ainda antes da confirmação diagnóstica, com administração de fluidoterapia agressiva e corticoterapia com hidrocortisona 100 mg 6/6 h, assim como outras medidas de suporte entretanto necessárias (como o suporte vasopressor, por exemplo).

O tratamento da hiponatremia no doente estável e sem sintomatologia neurológica deve obedecer a um ritmo de correção não superior a 0,5 mmol/h ou 12 mmol/24 h, pelo risco de desmielinização osmótica. Se o doente apresenta sintomatologia neurológica devida a hiponatremia (como na presença de convulsões) ou outra lesão cerebral (por exemplo tumor ou meningite), o ritmo de correção deverá ser de 1,5–2 mmol/h nas primeiras 3–4 h ou até melhoria dos sintomas, mantendo o objetivo de não ultrapassar os 12 mmol nas 24 h.

Para tratamento crónico de insuficiência suprarrenal deve-se tentar utilizar padrão de administração de fármacos que se assemelhe ao da libertação endógena¹¹. O fármaco de eleição para reposição glicocorticoide é a hidrocortisona (15–25 mg diários na maioria dos doentes, devendo ser administrada metade a 2 terços

da dose ao acordar e o restante ao início da tarde¹), podendo contudo ser utilizados glicocorticoides de ação prolongada (prednisolona e dexametasona). A substituição mineralocorticoide é assegurada com fludrocortisona, cuja dose terapêutica habitual é de 0,1 mg diários. Nos doentes do sexo feminino é necessária ainda suplementação para substituição androgénica, o que é feito com DHEA (habitualmente 25–50 mg).

A manutenção do controlo glicémico é feita, tal como nos restantes doentes diabéticos tipo 1, com insulino terapia otimizada. É necessária particular atenção ao ajuste de dose de insulina, em relação com a patologia suprarrenal (diminuição da dose nos estados de insuficiência não corrigida e aumento de dosagens quando é necessária reposição glicocorticoide em doses elevadas).

No tratamento do doente com disfunção tiroideia é necessário ter algumas precauções especiais. O início recente de terapêutica com levotiroxina, pela elevação de depuração hepática de cortisol, pode precipitar insuficiência suprarrenal em indivíduos com esta doença subclínica. De igual modo, o aparecimento de hipertiroidismo em doente com doença de Addison implica aumento de suplementação glicocorticoide até atingimento de estado eutiroideu.

Conclusão

Com este caso clínico, os autores pretendem chamar a atenção para as várias possibilidades diagnósticas a colocar em cada caso clínico, mesmo quando estas são raras. Com efeito, um jovem do sexo masculino com uma apresentação clínica que poderia ser enquadrada em diversas patologias (gastroenterite, cetoacidose diabética, hipertiroidismo, . . .) veio a revelar ser portador de uma doença rara na população geral.

Pretende-se ainda salientar a importância/necessidade de estabelecer protocolos de diagnóstico e seguimento consensuais de diversas patologias autoimunes, com possibilidade de melhoria na qualidade de vida e sobrevida destes doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Silva CS, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, et al. Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:724–38.
- Neufeld M, MacLaren M, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric Annals.* 1980;9:154–62.
- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica.* 2003;74:9–33.
- Queiroz MS. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:198–204.
- Gouveia S, Ribeiro C, Gomes L, Carvalheiro M. Síndrome poliglandular auto-imune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento. *Rev Port End Diab Metab.* 2010;02:69–82.
- Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: The tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004;137:225–33.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:11–20.
- Nunes RC, Almeida MH, Rodacki M, Noé RA, Bencke MR, Oliveira JEP, et al. Prevalência do anti-TPO e anti-21-hidroxilase no paciente diabético tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:461–5.
- Malheiro F, Mendes R, Santos E, Mesquita T, Rocha I, Madruga I, et al. Síndrome poliglandular autoimune Tipo 2 – caso clínico. *Medicina Interna.* 2009;16:83–5.
- Hsieh M-C, Chen H-D, Wu D-A. Polyglandular autoimmune syndromes – a case report. *Tzu Chi Med J.* 2006;18:385–8.
- Cardoso RT, Palma IM. Insuficiência do cortex supra-renal: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Port End Diab Metab.* 2009;01:77–87.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Carta ao Editor

Resposta do Editor. Remissão da diabetes mellitus após cirurgia bariátrica. Um caso de remissão imediata



Editor's reply. Diabetes mellitus remission after bariatric surgery. A case of immediate remission

A remissão parcial ou total da diabetes *mellitus* tipo 2 com a cirurgia bariátrica tem levado a uma prolífera investigação sobre o tema na tentativa de identificar os mecanismos subjacentes a este fenómeno. Nesta carta ao editor¹ relata-se um caso de remissão da diabetes *mellitus* tipo 2 com suspensão da insulino-terapia após realização de uma gastrectomia vertical calibrada. Trabalhos recentes^{2,3} têm vindo a chamar a atenção para a importância da restrição calórica, facto até há pouco tempo pouco valorizado. Os trabalhos de Lingvay et al.⁴ mostraram resultados similares ou mesmo superiores aos do *bypass* gástrico com uma ingestão calórica equivalente à do pós-operatório dos doentes submetidos a este tipo de cirurgia. Falta, porém, à terapêutica médica a capacidade de manter a redução da ingestão calórica a longo prazo, no entanto, estes trabalhos tiveram como objetivos uma prova de conceito. Para além disso, vários autores⁵⁻⁷ sugerem que a recessão do antro e a aceleração do esvaziamento gástrico tenham um papel importante nos resultados da gastroplastia vertical em manga, com alterações a nível dos peptídeos gastrointestinais que poderão contribuir para a resolução da diabetes, à semelhança do que se passa com o *bypass* gástrico. Este caso clínico vem chamar a atenção para os resultados conseguidos com este tipo de cirurgia na melhoria e mesmo remissão da diabetes. Mas a grande mensagem desta carta é alertar os médicos para a importância de considerarem a opção da cirurgia bariátrica em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 com IMC superior a 35 kg/m²⁸, que não consigam a perda de peso e o

bom controlo metabólico com a terapêutica médica, pois o benefício conseguido no controlo da diabetes é, na maior parte dos casos, muito grande.

Bibliografia

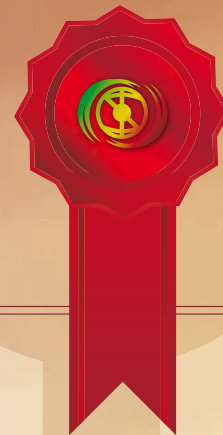
1. Sequeira Duarte J, Guilherme Cardoso J. Remissão da diabetes mellitus após cirurgia bariátrica. Um caso de remissão imediata. *Diabetes mellitus remission after bariatric surgery. A case of immediate remission.* Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2013;08:59-60.
2. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2010;33:1438-42.
3. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* 2011;54:2506-14.
4. Lingvay I, Guth E, Islam A, et al. rapid improvement in diabetes after gastric bypass surgery: Is it the diet or surgery? *Diabetes Care.* 2013;36:2741-7.
5. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010;24:1005-10.
6. 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;247:401-7.
7. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4391-9.
8. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al., on behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2013 Oct 1 [Epub ahead of print].

Maria Helena Cardoso

Presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Correio eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt

PRÉMIO MELHOR artigo original



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Informa-se os leitores/autores da RPEDM – Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, que a SPEDM promove anualmente um concurso para atribuição dos seguintes prémios:

- a) **Melhor trabalho original de investigação básica**
publicado no ano anterior na RPEDM
- b) **Melhor trabalho original de investigação clínica**
publicado no ano anterior na RPEDM
- c) **Melhor trabalho original de casuística**
publicado no ano anterior na RPEDM

Consideram-se admitidos ao concurso todos os trabalhos científicos publicados na RPEDM no ano anterior ou aceites para publicação e disponíveis online.

O regulamento encontra-se disponível no site da SPEDM em www.spedm.org



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

A **Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo** agradece reconhecidamente a todos os revisores dos trabalhos apresentados para publicação, pelo esforço desenvolvido e tempo gasto nessa meritória tarefa, indispensável à publicação, qualidade e sucesso da Revista.

Alice Mirante
Ana Agapito
Ana Paula Marques
Ana Paula Santos
António Garrão
Carlos Góis
Carlos Vasconcelos
Catarina Limbert
Cláudia Amaral
Cláudia Freitas
Clotilde Limbert
Conceição Bacelar
Deolinda Madureira
Evelina Mendonça
Fátima Borges
Fernando Fonseca
Fernando Rodrigues
Francisco Carrilho
Francisco Rosário
Helena Ramos
Henrique Candeias
Isabel do Carmo

Isabel Paiva
Isabel Palma
Isabel Torres
Jacinta Santos
João Capela
João Jácome de Castro
João Raposo
Jorge Dores
Jorge Rosa Santos
José Castedo
José Luís Medina
José Silva Nunes
Laura Vilarinho
Leonor Gomes
Luís Matos Lima
Luís Raposo
Luís Sobrinho
Luísa Raimundo
Lurdes Sampaio
Manuel Almeida Ruas
Manuel Fontoura
Manuel Lemos

Manuela Carvalheiro
Manuela Oliveira
Margarida Bastos
Maria Carlos Pereira
Maria João Bugalho
Maria João Fagundes
Maria João Oliveira
Mariana Martinho
Mariana Monteiro
Miguel Allen
Miguel Melo
Nuno Cunha
Olinda Marques
Paula Freitas
Raquel Carvalho
Rita Santos
Romeu Mendes
Rosa Campos
Sandra Martins
Sandra Paiva
Silvestre Abreu
Valeriano Leite



XV

Congresso Português de Endocrinologia



SPEDM

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia
Diabetes e Metabolismo

65ª Reunião Anual da SPEDM

23 a 26 de Janeiro 2014

Tivoli Marina Vilamoura





Congresso Português de Endocrinologia

65ª Reunião Anual da SPEDM

Dia 23 Janeiro (5ª Feira)		Dia 24 Janeiro (6ª Feira)		Dia 25 Janeiro (Sábado)		Dia 26 Janeiro (Domingo)	
	08h30 09h45	COMUNICAÇÕES ORAIS III COMUNICAÇÕES ORAIS IV	08h30 09h45	COMUNICAÇÕES ORAIS V COMUNICAÇÕES ORAIS VI	08h30 09h45	COMUNICAÇÕES ORAIS VII COMUNICAÇÕES ORAIS VIII	
	09h45 10h30	CONFERÊNCIA "Somatostatín analogues in neuro-endocrine tumours" Patrocínio IPSEN	09h45 10h30	CONFERÊNCIA "Tratamento precoce e intensivo da diabetes tipo 2: benefícios a longo prazo?" Patrocínio NOVARTIS FARMA	09h45 10h30	PAINEL DE COOPERAÇÃO LUSÓFONA "Realidade nutricional"	
	10h30 11h00	CAFÉ E CARTAZES	10h30 11h00	CAFÉ E CARTAZES	10h30 11h15	CAFÉ	
	11h00 12h00	SESSÃO DE ABERTURA E CONFERÊNCIA ETA/SPEDM "Iodine, thyroid disease, and the risk of fetal brain damage"	11h00 12h00	PAINEL DE PERITOS "A tireóide na prática clínica" Patrocínio MERCK - SERONO	11h15 12h00	CONFERÊNCIA "Caminhando para o pâncreas artificial"	
	12h00 13h30	SIMPÓSIO "Insulina: que futuro?" Patrocínio SANOFI-AVENTIS	12h00 13h30	SIMPÓSIO "A importância das parcerias na Diabetes no Séc. XXI: educação, avaliação & inovação" Patrocínio MERCK, SHARP & DOHME	12h00 13h00	CONFERÊNCIA "Gestão na saúde - muito para além dos fármacos"	
10h00	ABERTURA DO SECRETARIADO	ALMOÇO Patrocínio SANOFI-AVENTIS	13h30 15h00	ALMOÇO Patrocínio MERCK, SHARP & DOHME	13h30 15h00	ALMOÇO	
11h00 17h00	CURSOS PRÉ-CONGRESSO CURSO 1- "Pé diabético" CURSO 2- "Nutrição clínica" CURSO 3- "Citologia e ecografia da tireóide"	15h00 15h45	CONFERÊNCIA EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY/SPEDM "Cushing's syndrome in Europe. What have we learnt from ERCUSYN?"	15h00 15h45	ENCONTROS COM O ESPECIALISTA 1- "Obesidade e risco cardiovascular" 2- "Terapêutica da Acromegalia" 3- "Hirsutismo" 4- "Inibidores da DPP4-o ano 2013 em revisão" 5- "Diagnóstico Genético das Doenças Endócrinas: quando, como e porquê"		
		15h45 17h00	PAINEL DE PERITOS "Laboratório em endocrinologia"	15h45 17h00	5th JOINT MEETING SEEN/SPEDM "Incidentalomas da supra-renal - dificuldades no esclarecimento de diagnóstico e na terapêutica cirúrgica"		
		17h00 17h45	CAFÉ E CARTAZES	17h00 17h45	CAFÉ E CARTAZES		
18h00 19h00	COMUNICAÇÕES ORAIS I COMUNICAÇÕES ORAIS II	17h45 19h15	SIMPÓSIO "Tratamento da Diabetes: o que melhorar?" Patrocínio NOVO NORDISK	17h45 19h15	SIMPÓSIO "Liderando uma nova era na gestão da Diabetes Tipo 2: Para além da HbA1C..." Patrocínio BRISTOL-MYERS SQUIBB / ASTRAZENACA		
		19h15 20h30	ASSEMBLEIA GERAL DA SPEDM				
19h00 20h00	FÓRUM DO INTERNO E DO JOVEM ESPECIALISTA						
20h00 20h30	ASSEMBLEIA DO COLÉGIO DA OM						
21h00	JANTAR E RECEPÇÃO DE BOAS-VINDAS	21h00	JANTAR Apoio ROCHE	20h30	JANTAR DO CONGRESSO		





Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



COMUNICAÇÕES ORAIS

XV Congresso Português de Endocrinologia / 65ª Reunião Anual da SPEDM

Vilamoura, 23 a 26 de Janeiro de 2014

CO01. LESÕES FOLICULARES DE SIGNIFICADO INDETERMINADO NA CAAF DE NÓDULOS DA TIROIDEIA – REVISÃO DE 95 CASOS

C. Moniz, R. Ferreira, R. Fonseca, F. Serra, C. Saraiva, H. Simões, C. Vasconcelos, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Egas Moniz-CHLO.

Objetivo: A classificação de Bethesda para as citologias aspirativas de nódulos da tiroideia integra a categoria de lesão foliculares de significado indeterminado. O objectivo deste trabalho é transmitir a experiência do nosso centro sobre o seguimento dos doentes cuja citologia aspirativa da tiroide (CAAF) foi de lesão folicular de significado indeterminado (LFSI).

Métodos: De 1.529 doentes com 1838 nódulos submetidos a CAAF, 11,4% dos nódulos teve diagnóstico de LFSI. De um total de 111 doentes com diagnóstico de LFSI, avaliámos 95, 88 do sexo feminino e 7 do sexo masculino, com uma média de idades de $63,6 \pm 13,2$ anos. A atitude tomada foi ponderada de acordo com critérios clínicos e imagiológicos: Vinte e seis doentes (27,4%) foram submetidos diretamente a cirurgia, 5 (19,2%) com diagnóstico histológico de malignidade. Cinquenta e um doentes repetiram a CAAF. Destes, 18 (35,3%) tiveram diagnóstico de benignidade, 22 (43,1%) de LFSI, 11 (21,6%) de citologia não diagnóstica e 1 (1,9%) de malignidade. Destes doentes com uma segunda CAAF, 12 foram submetidos a cirurgia, 2 com diagnóstico de malignidade. Dezoito doentes (18,9%) mantiveram seguimento clínico, sem repetição de CAAF ou cirurgia. Seis doentes realizaram uma terceira CAAF – quatro foram benignas e duas não diagnósticas.

Resultados: Dos 95 doentes com diagnóstico de LFSI, 38 (40%) foram submetidos a cirurgia. Destes, 7 (17,9%) tiveram diagnóstico histológico de neoplasia. A taxa de malignidade nos 95 doentes com resultado citológico de LFSI foi de 7,4%, mas de 18,4% nos operados.

Conclusão: Nesta série, o número de diagnósticos de LFSI é superior ao aconselhável de 7%. A taxa de malignidade está de acordo com a da literatura: entre 5-10%. Concluímos que apesar de a repetição da CAAF ser a conduta recomendada na maioria dos casos, o procedimento a seguir deve ser individualizado e discutido em equipa multidisciplinar.

CO02. CITOLOGIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIRÓIDE: ANÁLISE DOS CASOS INSUFICIENTES ENTRE AS CITOLOGIAS REALIZADAS DURANTE 9 ANOS NUM CENTRO DIFERENCIADO

M. Almeida Ferreira, R. Gerhard, J. Vilaverde, F. Schmitt

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto. Instituto de Patologia e Imunologia da Universidade do Porto. Departamento de Patologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A patologia nodular da tiróide tem elevada prevalência. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é um método muito informativo na avaliação dos doentes com esta patologia, é seguro e custo-efectivo. Uma das suas limitações prende-se com a percentagem de casos não diagnósticos ou insuficientes, que podem ascender a 20% nalgumas séries. O objectivo deste trabalho é analisar o número de CAAF insuficientes realizadas no Instituto de Patologia e Imunologia da Universidade do Porto (IPATIMUP) durante 9 anos, avaliando os casos que foram repetidos e os respectivos resultados.

Métodos: Estudo retrospectivo das CAAF insuficientes realizadas entre 1 de Janeiro de 2004 e 31 de Dezembro de 2012. Os dados foram recolhidos através dos registos informáticos existentes, recolhendo-se a conclusão do relatório, o sexo e a idade dos doentes. Foi utilizada estatística descritiva na análise dos resultados.

Resultados: No período referido foram realizadas 15.292 CAAF – 6,7% (n = 1.033) eram insuficientes. Desses, 877 foram elegíveis para análise (106 eram repetições de CAAF prévias não diagnósticas). Depois da primeira CAAF não diagnóstica (n = 771 – 612 com material insuficiente; 159 lesões quísticas), 29,5% (n = 225) foram repetidas: 43,6% insuficientes (n = 98 – 86 com material insuficiente; 12 lesões quísticas); 49,3% benignas; 6,2% com tumor folicular; 0,4% suspeitas de malignidade; 0,4% malignas. Vinte e dois doentes com uma segunda CAAF não diagnóstica, repetiram novamente o exame: 36,4% insuficientes; 59,1% benignas; 4,5% com tumor folicular.

Conclusão: Houve uma baixa taxa de repetições após um relatório com resultado não diagnóstico. Com o aumento de repetições por doente, a taxa de resultados insuficientes, de tumor folicular e de casos malignos foi diminuindo (nenhum caso maligno e apenas um tumor folicular na segunda repetição). Diminuiu assim o número de

casos que necessitariam de cirurgia. Isto tem importância na forma como se avaliam e seguem os doentes com CAAF repetidamente não diagnósticas.

CO03. INCIDENTALOMAS DA TIRÓIDE EM TOMOGRAFIA EMISSORA DE POSITRÕES COM ¹⁸F-FLUORODESOXIGLUCOSE (¹⁸F-FDG-PET): PREVALÊNCIA E SIGNIFICADO CLÍNICO

P. Marques¹, P. Ratão², L. Salgado², M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: O uso crescente da Tomografia Emissora de Positrões com ¹⁸F-Fluorodesoxiglucose (¹⁸F-FDG-PET) tem contribuído para o aumento do número de incidentalomas da tiróide (lesões documentadas ocasionalmente em exames de imagem). Este estudo teve como objetivos estimar a prevalência e o risco de malignidade dos incidentalomas da tiróide em ¹⁸F-FDG-PET e avaliar as características clínico-patológicas das neoplasias tiroideias detetadas por ¹⁸F-FDG-PET.

Métodos: Revisão retrospectiva de 9374 casos que realizaram ¹⁸F-FDG-PET no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Português de Oncologia de Lisboa entre 2007-2012. Foram incluídos todos os casos com captação tiroideia focal de ¹⁸F-FDG e ausência de doença tiroideia.

Resultados: Captação tiroideia focal foi observada em 60 doentes (prevalência de 0,64%). Foi realizada citologia aspirativa em 23, identificando-se 13 carcinomas papilares da tiroideia (CPT), 7 hiperplasias nodulares, 1 metástase de carcinoma do pulmão e 2 "lesões foliculares de significado indeterminado". Segundo critérios citológicos, o risco de malignidade foi estimado em 56,5%. O valor médio do SUVmax no grupo dos casos malignos foi 7,35(± 4,95), superior ao dos benignos (5,27 ± 1,72); p = 0,25. Catorze doentes foram operados. A histologia foi de CPT em 12 doentes: 3 eram multifocais (25%); 8 tinham extensão extra-tiroideia (66,7%); 5 tinham angioinvasão (41,7%); metastatização ganglionar e pulmonar foi detetada em 3 (25%) e 2 (16,7%) respectivamente. Não foram identificadas variantes histológicas de risco. Destes 12 CPT, 11(91,7%) foram classificados como sendo casos de intermédio/alto risco. Todos foram submetidos a iodo radioativo, e 3 foram reoperados por recidiva local/regional. À data da revisão, todos os doentes estavam vivos, embora 4 (33,3%) com evidência de persistência/recidiva de doença (follow-up médio de 29,9 meses).

Conclusão: Os incidentalomas da tiróide em ¹⁸F-FDG-PET têm uma prevalência baixa mas um potencial de malignidade elevado e associam-se a critérios histológicos de agressividade, justificando avaliação e tratamento.

CO04. DOENÇA DE GRAVES E TERAPÊUTICA COM IODO RADIOATIVO: FATORES ASSOCIADOS A RECIDIVA DA DOENÇA E SUCESSO TERAPÊUTICO

C. Moreno¹, L. Pires², L. Cardoso¹, L. Ruas¹, J. Saraiva¹, D. Guelho¹, N. Vicente¹, G. Costa², F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Medicina Nuclear. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC. EPE.

Introdução: O iodo radioativo (¹³¹I) é uma opção terapêutica para a Doença de Graves (DG) segura, cómoda e custo-eficaz. No entanto, características individuais da doença podem influenciar o sucesso terapêutico. A identificação destes fatores pode permitir

uma adequada seleção de candidatos e de condições ótimas pré-tratamento.

Objetivo: Avaliar a importância de parâmetros clínicos, analíticos e de radioatividade do sucesso/falência do tratamento com ¹³¹I.

Métodos: Estudados 251 doentes com DG tratados com ¹³¹I consecutivamente entre Janeiro/2003-Fevereiro/2011. Destes, 43 doentes recidivaram após terapêutica-casos. Foram selecionados aleatoriamente 43 doentes com sucesso terapêutico (definido como eutiroidismo/hipotiroidismo 36 meses após ¹³¹I sem necessidade de terapêutica adicional para tirotoxicose) de idade e sexo equiparáveis-contrólos. Analisaram-se os parâmetros: idade, sexo, terapêutica prévia com anti-tiroideos de síntese, hormonologia tiroideia, massa tiroideia, percentagem de captação de ¹³¹I às 24h (24h-RIU), atividade terapêutica administrada e tempo até recidiva/remissão, utilizando SPSS 21.0[®].

Resultados: A mostra constituída por 251 doentes, 202 mulheres e 49 homens, idade média 47 ± 15,3 anos. Recidiva em 17,1% dos doentes (n = 43) aconteceu em média 15,2 ± 11,3 meses após tratamento. Quando comparados os dois grupos, na avaliação inicial, o grupo com recidiva apresentou T4l (4,4 ± 1,1 ng/dL vs 2,8 ± 1,2 ng/dL; p < 0,01), T3l (11,8 ± 7,9 pg/mL vs 7,2 ± 3,5 pg/mL; p = 0,063) e TRAb (79 ± 78,5 U/L vs 13,4 ± 10,5 U/L; p < 0,01) significativamente superiores ao grupo controlo. Relativamente à terapêutica prévia, o grupo com recidiva foi mais frequentemente tratado com propiltiouracilo em relação ao grupo controlo (32,5%, n = 27 vs 12%, n = 10; p < 0,001). O odds ratio de recidiva nos doentes tratados com propiltiouracilo em relação aos doentes medicados com tiamazol foi 6,171 (p < 0,001). Os doentes que recidivaram tinham massa tiroideia (77,1 ± 35,5 g vs 42,9 ± 20,8 g; p < 0,001) e 24h-RIU (59,7 ± 11,1% vs 55,5 ± 14,1%; p = 0,048) significativamente superiores aos controlos. Não houve diferenças entre os dois grupos relativamente à atividade terapêutica administrada (10,9 ± 4,7 mCi vs 10,7 ± 3,1 mCi; p = 0,952). A massa tiroideia correlacionou-se positivamente e de forma estatisticamente significativa com o valor de TRAb (rho = 0,406; p = 0,04).

Conclusões: Nesta série, a recidiva de DG após terapêutica com ¹³¹I foi baixa (17,1%) e associou-se significativamente com T4l, T3l e TRAb mais elevados, maior massa glandular e alta captação de ¹³¹I às 24h. O tratamento prévio com propiltiouracilo condicionou menor eficácia da terapêutica com ¹³¹I.

CO05. VALORES DE TSH E HORMONAS TIROIDEIAS NUMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL DO NORTE DE PORTUGAL

A. Couto Carvalho¹⁻⁴, N. Correia Santos¹⁻³, P. Cunha^{1,2,5}, C. Portugal-Nunes¹⁻³, J. Cotter^{1,2,5}, J. Almeida Palha¹⁻³, N. Sousa¹⁻³

¹Instituto de Ciências da Vida e Saúde (ICVS). Escola de Ciências da Saúde. Universidade do Minho. Braga. ²ICVS/3B's. Laboratório Associado. Braga/Guimarães. ³Centro Clínico Académico-Braga. ⁴Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Sto António. Centro Hospitalar do Porto. ⁵Centro Hospitalar do Alto Ave-EPE. Guimarães.

Introdução: Os limites de referência para os vários parâmetros analíticos da função tiroideia não são consensuais. Trabalhos epidemiológicos recentes realizados em indivíduos sem história pessoal/familiar de patologia tiroideia sugerem uma relação com o género, idade, peso e até etnia.

Objetivo: Avaliar a distribuição dos limites de referência da TSH, T4l e T3l numa amostra de base populacional de adultos portugueses com mais de 50 anos de idade e a relação com o género e classe etária.

Métodos: Uma amostra populacional de 4.000 indivíduos foi seleccionada a partir dos 183.146 inscritos nos Centros de Saúde da

área de Guimarães e Vizela. Foram convocados e incluídos aqueles participantes com mais de 50 anos que concordaram em integrar este estudo. Foram excluídos para análise todos os indivíduos com história de cirurgia tiroideia, uso de anti-tiroideus de síntese, uso de levotiroxina ou que apresentaram TSH < 0,1 ou > 10 mUI/L.

Resultados: Incluímos 972 indivíduos com uma idade mediana de 68 anos (mín: 50; máx: 97) dos quais 523 eram mulheres, sem diferença etária significativa entre géneros. Os resultados obtidos revelaram TSH mediana de 1,32mUI/L (P2.5: 0,12; P97.5: 4,53); T4L mediana de 0,99 ng/dL (P2.5: 0,75; P97.5: 1,33); e T3L mediana de 3,19 pg/mL (P2.5: 2,40; P97.5: 3,95). Os valores encontrados de TSH não foram distintos entre géneros, mas correlacionaram-se positivamente com a idade (Spearman $r = 0,06535$; $p = 0,0417$). A concentração mediana de T4L foi superior nas mulheres (1,01 vs 0,98 ng/dL; $p = 0,0101$) e apresentou correlação positiva com a idade (Spearman $r = 0,1974$; $p < 0,0001$). Os níveis de T3L foram inferiores nas mulheres (3,17 vs 3,24 pg/mL; $p = 0,0065$) e correlacionaram-se negativamente com a idade (Spearman $r = -0,2454$; $p < 0,0001$).

Conclusão: Os resultados encontrados parecem indicar que deverão ser usados valores de referência de TSH e das hormonas tiroideias ajustados à classe etária e ao género. O reconhecimento deste facto poderá alterar a abordagem diagnóstica e terapêutica de um número significativo de indivíduos.

CO06. OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE GRAVES E DOENÇA NODULAR TÓXICA – EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

J. Silva, M. Marcelino, A. Lopes, L. Lopes, D. Passos, L. Salgado, P. Costa, B. Ferreira, P. Campos, C. Lopes, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia; Serviço de Medicina Nuclear; Serviço de Cirurgia Geral. HFAR.

Introdução: A patologia tiroideia é uma área de especial interesse no nosso Serviço, constituindo o Hipertiroidismo 3,4% dos 8144 doentes seguidos.

Objetivo: Caracterizar a abordagem terapêutica nos doentes com Doença de Graves (DG) e Doença Nodular Tóxica (DNT).

Métodos: Estudo retrospectivo de 217 doentes com diagnóstico de DG e DNT, avaliados segundo os parâmetros: opção terapêutica, eficácia, taxa de recidiva e complicações associadas aos 6 meses e um ano. As variáveis foram analisadas por métodos de estatística descritiva: tabelas de frequência e contingência para variáveis categóricas e média, desvio padrão, máximos e mínimos para as variáveis contínuas.

Resultados: Foram incluídos para análise 138 (91 DG e 47 DNT) dos 217 doentes. Na DNT 68% eram do sexo feminino, com idade $59,5 \pm 13,2$ anos. Na DG 75% eram do sexo feminino, com idade $42,69 \pm 15$ anos. Na DNT e DG optou-se, respectivamente, por tratamento cirúrgico em 48,9% e 2,8%, iodo em 40,4% e 19,7% e Anti-tiroideus de Síntese (ATS) em 10,6% e 77,5% dos casos. Todos os doentes submetidos a tratamento cirúrgico ficaram em eutiroidismo ao final de 1 mês, sem recidiva ao final de 12 meses. No tratamento com iodo na DNT, administrou-se em média 9,5 mCi, atingindo-se eutiroidismo em 89,4% aos 6 meses, recidivando aos 12 meses 20% eficando em Hipotiroidismo 15,7%. Na DG administrou-se em média 11,5 mCi, atingindo-se eutiroidismo em 71,4% aos 6 meses, recidivando aos 12 meses 11,8% e ficando em Hipotiroidismo 16,7%. No tratamento com ATS, obteve-se, respectivamente para DNT e DG, eutiroidismo em 80% e 81,5% aos 6 meses, recidivando aos 12 meses 25% e 45,7%.

Conclusão: O tratamento preferido foi a abordagem cirúrgica para a DNT e ATS para a DG, com taxas de recidiva semelhantes à da literatura < 1% com cirurgia, 50% com ATS e 20% com iodo.

CO07. A NEW PAX8 MUTATION CAUSING CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN THREE GENERATIONS OF A FAMILY IS ASSOCIATED WITH ABNORMALITIES OF THE UROGENITAL TRACT

A. Carvalho¹, P. Hermanns², A.L. Rodrigues¹, I. Sousa³, J. Anselmo³, H. Bikker⁴, R. Cabral⁵, C. Pereira-Duarte¹, L. Mota-Vieira⁵, J. Pohlenz²

¹Department of Pediatrics; ²Department of Endocrinology and Nutrition; ³Molecular Genetics and Pathology Unit. Hospital of Divino Espírito Santo. Ponta Delgada. EPE. Azores. ⁴Department of Pediatrics. Children's Hospital. Johannes-Gutenberg University. Mainz. Germany. ⁵Department of Clinical Genetics. Academic Medical Center. Amsterdam. The Netherlands.

Introduction: Although thyroid dysgenesis is the most common cause of congenital hypothyroidism (CH), its molecular basis remains largely elusive. Indeed, in only a minority of cases with thyroid dysgenesis (2%–3%) it was possible to identify an underlying genetic defect.

Objective: To screen the PAX8 gene and the PAX2 gene in a family with six cases of CH spanning three generations and presenting urogenital malformations.

Methods: Report of a case series and in vitro characterization of the PAX8 gene mutation. Setting: Tertiary care referral center. Patients: The index case was diagnosed to have congenital hypothyroidism at 7 months of age when he presented with severe impairment of suckling, constipation, and poor development. Treatment with levothyroxine corrected the symptoms and was associated with catch-up growth. His progeny, including two sons, one daughter, and two granddaughters, were affected by CH, and three of them received the diagnosis at neonatal screening. Ultrasound demonstrated normally located thyroid glands with reduced volumes. Five of the six affected family members, including the index case, had urogenital malformations, including incomplete horseshoe kidney, undescended testicles, hydrocele, and ureterocele. Strabismus was found in three out of six affected patients. No other somatic malformations were found.

Results: Direct sequencing of the PAX8 gene revealed a new heterozygous mutation (c.74C > G) in all affected individuals. This mutation leads to substitution of proline with arginine at codon 25 (P25R). Fluorescence microscopy showed that P25R is normally located in the nucleus. In transient transfection studies, this mutation causes reduced transcriptional activation ability when using a luciferase reporter construct under the control of a thyroglobulin promoter. This diminished transactivation ability is due to loss of DNA binding capability as shown in electrophoresis mobility shift assay. The sequencing analysis of the PAX2 gene was normal.

Conclusion: We conclude that this novel PAX8 mutation is responsible for a severe form of dominantly inherited CH. The mutation seems to be associated with abnormalities of the urogenital tract.

CO08. DOENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIRÓIDE SUBMETIDOS A PRIMEIRA TERAPÊUTICA COM 131-IODO: CONCORDÂNCIA ENTRE DIFERENTES SISTEMAS DE ESTRATIFICAÇÃO

E. Resende¹, L. Sobral Violante², I. Lucena Sampaio², J.P. Teixeira², L. Costa², F. Lopes², O. Soares², H. Duarte²

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE). ²Serviço de Medicina Nuclear. Instituto Português de Oncologia do Porto.

Introdução: A incidência de carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) tem vindo a aumentar ao longo dos anos, e existe cada vez mais

uma maior preocupação em como efetuar a abordagem inicial destes doentes e o seu seguimento. Recentemente tem sido enfatizada a importância de incorporar dados do seguimento dos doentes à sua estratificação inicial de risco – “delayed risk stratification” (DRS). O objetivo deste trabalho foi verificar a taxa de concordância entre os diferentes sistemas de estratificação.

Métodos: Estudo retrospectivo de 91 doentes com CDT submetidos a primeira terapêutica com ¹³¹Iodo no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Português de Oncologia do Porto, cuja estratificação inicial foi feita segundo os critérios da American Thyroid Association (ATA). Seis a doze meses após, os doentes foram reestratificados segundo a DRS. O período de tempo avaliado foi entre 1 de Julho de 2012 e 31 de Julho de 2013.

Resultados: Dos 91 doentes, 9 pertenciam à categoria de risco alto da ATA, e 48 à categoria de risco intermédio, perfazendo um total de 57 (62,6%). Deste subgrupo, 35 doentes (61,4%) foram reclassificados como estando em remissão clínica – categoria de baixo risco segundo a DRS. Dos 34 doentes inicialmente categorizados pela ATA como de baixo risco (37,4% do total), 12 foram reestratificados como tendo doença persistente – logo 35,3% dos doentes de baixo risco segundo a ATA foram movidos para a categoria de alto risco segundo a DRS.

Conclusão: Existem estudos que mostram que num seguimento a longo prazo a estratificação segundo a DRS tem sido mais eficaz na previsão de recidiva do que a estratificação inicial segundo os critérios da ATA. Na amostra estudada é necessário um seguimento mais prolongado para se poder inferir este tipo de conclusões; no entanto, a reclassificação destes doentes poderá ter um impacto na gestão desse seguimento.

CO09. MICROCARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE – EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO

J. Santos¹, T. Azevedo¹, T. Martins¹, M. Lemos¹, N. Cunha², H. Prazeres³, T. Martins³, F. Valido², F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Patologia Clínica; ³Laboratório de Patologia Molecular. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil. EPE.

Introdução: O carcinoma medular da tiróide é uma neoplasia rara, com origem nas células parafoliculares, correspondendo a 5-8% dos carcinomas da tiróide. Manifesta-se esporadicamente ou no contexto de síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas. Os microcarcinomas medulares apresentam dimensões ≤ 1 cm, possuindo uma história natural pouco conhecida.

Objetivo: Avaliar a forma de apresentação, tratamento e evolução de doentes com microcarcinoma medular da tiróide seguidos no IPOCFG.

Métodos: Revisão retrospectiva dos registos clínicos dos doentes com o diagnóstico de microcarcinoma medular da tiróide. Parâmetros avaliados: características demográficas, diagnóstico, tratamento e evolução.

Resultados: Foram avaliados dezassete doentes, seis homens e onze mulheres com média de idades 45,5 ± 16,7 anos ao diagnóstico. Em quatro, o diagnóstico resultou do rastreio de familiares de doentes com MEN2. Em doze, tratou-se de um achado histológico após tiroidectomia e num caso o diagnóstico resultou do estudo de hipercalemia. A ecografia tiroideia revelou nódulos em quatorze doentes. Onze realizaram citologia, suspeita de carcinoma medular num caso. Três doentes apresentavam disfunção tiroideia. Em treze doentes foi doseada a calcitonina, que se encontrava elevada em nove (média 94,6 ± 106,8 pg/mL). Quinze doentes foram operados na instituição, com esvaziamento ganglionar do compartimento central em seis, três dos quais desenvolveram hipoparatiroidismo definitivo. O estudo histológico revelou multicentricidade em cinco, bilateralidade em quatro, dimensões do tumor 5,8 ± 2,5 mm,

ausência de invasão extra-tiroideia e metástases ganglionares num doente. O estudo molecular evidenciou mutações germinativas do RET em seis. Um ano após a cirurgia todos os doentes apresentavam calcitonina normal. Foram realizadas duas supra-renalectomias por feocromocitoma e duas paratiroidectomias por hiperparatiroidismo. Todos evoluíram favoravelmente, sem evidência de doença (seguimento 73,1 ± 48,2 meses).

Conclusão: Apesar da amostra reduzida, a percentagem de casos familiares (35%) mostrou-se superior à da literatura. Contrariamente aos doentes com carcinoma medular de maiores dimensões, os microcarcinomas apresentam um prognóstico muito bom, com elevada taxa de remissão após tiroidectomia.

CO10. DOENÇA GANGLIONAR CERVICAL EM CARCINOMAS PAPILARES DA TIROIDEIA ≤ 2 CM: FACTORES PREDITIVOS E RELEVÂNCIA CLÍNICA

P. Marques, V. Leite, M.J. Bugalho

Serviço de Endocrinologia. IPOLFG. Lisboa.

Introdução: A incidência do carcinoma papilar da tiróide (CPT) tem aumentado sobretudo à custa de tumores de reduzidas dimensões. A metastização ganglionar cervical é um fator de prognóstico relevante. Este trabalho teve como objetivo identificar os factores clínico-patológicos preditivos de metastização ganglionar cervical e sua relevância em CPT ≤ 2 cm.

Métodos: Revisão dos CPT ≤ 2 cm diagnosticados entre 2002-2006 e acompanhados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa. A amostra foi selecionada a partir dos registos do Serviço de Endocrinologia e Registo Oncológico Regional do Sul.

Resultados: Identificaram-se 255 CPT ≤ 2 cm (média de idade de 47 anos (± 15); 84,3% do sexo feminino). Em 73 (28,6%) documentou-se metastização ganglionar cervical (CPT-N1): por ocasião do diagnóstico em 70%; ao longo do *follow-up* em 30%. O tempo médio de *follow-up* dos CPT-N1 foi 73,6 meses (± 23). A análise comparativa entre CPT-N1 vs CPT-N0/Nx revelou no primeiro grupo mais casos com extensão extratiroideia (60,3% vs 18,7%; p = 0,000), angioinvasão (34,2% vs 6,1%; p = 0,000), multifocalidade (52,1% vs 33,0%; p = 0,005) e bilateralidade (43,8% vs 22,5%; p = 0,01). Nos CPT- N1 verificou-se uma idade média inferior (43 vs 49 anos; p = 0,004) e maior proporção de homens (21,9% vs 13,2%; p = 0,083) relativamente aos CPT-N0/Nx. A análise multivariada identificou com significado estatístico apenas os factores extensão extratiroideia e angioinvasão (OR estimados em 5,47 [IC95%: 2,41-12,40; p = 0,000] e 3,38 [IC95%: 1,28-8,93; p = 0,014] respetivamente) como parâmetros preditivos de metastização ganglionar cervical. Os CPT-N1 apresentaram menor taxa de remissão completa (60,3% vs 95,1%; p = 0,000) e menor tempo de progressão livre de doença (78,7 vs 122,2 meses; p = 0,000). Verificou-se uma forte associação entre metastização ganglionar e persistência de doença (OR = 14,5 [IC95%: 4,5-46,2; p = 0,000]).

Conclusão: A metastização ganglionar em CPT ≤ 2 cm associa-se a extensão extratiroideia e angioinvasão bem como a maior risco de recidiva/persistência de doença.

CO11. VARIANTE MACROFOLICULAR DE CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE: NOTÁVEL RESPOSTA AO IODO RADIOACTIVO

P. Marques¹, C. Mendes², R. Cabrera², V. Leite¹, M.J. Bugalho¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: A variante macrofolicular do carcinoma papilar da tiróide (CPT) é reconhecida como uma forma diferenciada e incomum

de CPT, geralmente associada a bom prognóstico. O diagnóstico diferencial com bócio colóide ou adenoma folicular é habitualmente difícil podendo originar erros de diagnóstico.

Caso clínico: Sexo feminino, 48 anos, submetida a lobectomia tiroideia esquerda por crescimento nodular apesar de citologia aspirativa de “bócio colóide”. A histologia revelou tratar-se de hiperplasia nodular da tiróide. Seis anos mais tarde, no contexto de marcada fadiga e dor pleurítica refratária a analgesia, realizou radiografia e TC torácicas que revelaram múltiplos macronódulos pulmonares bilateralmente. Submetida a ressecção atípica de uma das lesões pulmonares que revelou tratar-se de metástase de CPT, de padrão folicular. Foi referenciada ao nosso hospital e a revisão das lâminas histológicas da cirurgia inicial e da exérese de metástase pulmonar foi compatível com o diagnóstico de CPT, variante macrofolicular. A tiroglobulina (Tg) sob supressão era de 9.432 ng/mL e a cintigrafia óssea revelou múltiplas lesões secundárias. A ecografia cervical excluiu adenopatias cervicais. A tiroidectomia foi totalizada e a histologia do tecido tiroideu remanescente foi compatível com hiperplasia nodular tiroideia. Posteriormente, foram administradas 3 terapêuticas com iodo radioactivo (atividade total de 450 mCi), destacando-se uma Tg estimulada na primeira terapêutica superior a 300.000 ng/mL. Verificou-se uma notável resposta clínica, bioquímica (última Tg de 80,4 ng/mL) e estrutural (franca diminuição do número e dimensões das lesões pulmonares).

Discussão: Este caso ilustra as dificuldades inerentes ao diagnóstico da variante macrofolicular de CPT e a evolução favorável associada a esta entidade mesmo em estádios mais avançados. Admite-se que o bom prognóstico associado a esta variante histológica, mesmo em estádios avançados, se deva à boa resposta ao I-131 que por sua vez se ficará a dever à diferenciação histológica e grande avides pelo iodo.

CO12. CARCINOMA DA TIRÓIDE: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 2140 DOENTES DIAGNOSTICADOS ENTRE 1998-2007 NO IPOLFG

D. Macedo, F. Pinto, H. Vilar, E. Limbert, V. Leite

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Registo Oncológico Regional do Sul.

Introdução: Ao longo das últimas décadas a incidência de carcinomas da tiróide aumentou substancialmente. A razão para este aumento não está totalmente estabelecida mas poderá dever-se à crescente utilização de meios complementares de diagnóstico.

Métodos: Dados dos doentes diagnosticados com carcinomas da tiróide entre 1998 e 2007 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG), a partir das bases de dados do Registo Oncológico Regional do Sul (ROR-Sul) e do Serviço de Endocrinologia do IPOLFG. Investigado o padrão de incidência das quatro principais classes histológicas por sexo, idade, estadiamento e sobrevida.

Resultados: Foram analisados os dados de 2.140 doentes. A idade média de diagnóstico foi 50,0 ± 16,3 anos. 83,7% (n = 1.793) apresentaram carcinoma papilar, 9,4% (n = 202) carcinoma folicular, 3,2% (n = 69) carcinoma medular e 1,4% (n = 31) carcinoma anaplásico. 79,4% (n = 1.700) eram do sexo feminino (4:1). O aumento médio de incidência anual foi de 8,6% (1998: n = 138; 2007: n = 283). Ocorreu sobretudo no carcinoma papilar (1998: n = 108; 2007: n = 245) e no sexo feminino (1998: n = 116; 2007: n = 227). O pico da idade de diagnóstico para os carcinomas papilares, foliculares e medulares foi entre 50-59 anos e para os anaplásicos entre 70-79 anos. O estágio I foi aquele que mais aumentou (1998 n = 57; 2007 n = 134). Houve também aumento de incidência nos estádios mais avançados (IV: 1998 n = 36; 2007 n = 53). A sobrevida global

aos 5 anos foi 89% (papilares: 93%, foliculares: 87%, medulares: 74% e anaplásicos: 6%).

Conclusão: O carcinoma papilar é o principal responsável pelo grande aumento de incidência dos carcinomas da tiróide. Este aumento foi mais prevalente no sexo feminino. Apesar de o estágio I ser aquele cuja incidência mais aumentou, houve também um aumento de incidência nos estádios mais avançados. A sobrevida global é sobreponível à de outras séries publicadas.

CO13. CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE: IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DO ESTÁDIO PT3

C. Moreno¹, M. Melo¹, L. Pires², L. Cardoso¹, C. Ribeiro¹, L. Ruas¹, J. Saraiva¹, D. Guelho¹, N. Vicente¹, G. Costa², F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Medicina Nuclear. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC, EPE.

Introdução: O sistema de classificação pTNM para carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) considera que no estágio pT3 se incluem tumores com diâmetro > 4 cm limitados à tiróide ou com mínima extensão extra-tiroideia. Neste grupo encontra-se grande heterogeneidade poisas características clínico-patológicas parecem ter diferente valor prognóstico.

Objetivo: Caracterizar os doentes com CDT pT3 acompanhados no Serviço de Endocrinologia dos CHUC. Identificar quais os fatores clínicos, analíticos, histológicos e imagiológicos preditivos de cura.

Métodos: Estudados 129 doentes com CDT pT3 diagnosticados consecutivamente entre Janeiro/2006-Dezembro/2011. Analisaram-se os parâmetros: idade, sexo, antecedentes pessoais e familiares, tipo histológico, tamanho tumoral, multifocalidade, presença de cápsula, extensão extra-tiroideia, atividade terapêutica de ¹³¹I administrada, cintigrafia corporal pós-terapêutica. Os doentes foram considerados livres de doença se não apresentassem captação fora do leito tiroideu na cintigrafia corporal pós-terapêutica, tivessem uma ecografia cervical normal e valores estimulados de tiroglobulina < 2 ng/mL 9-15 meses após o tratamento inicial.

Resultados: Os doentes foram seguidos em média durante 48,2 ± 16 meses. No final, 72,1% (n = 93) encontravam-se livres de doença-«curados» e 27,9% (n = 36) com doença residual/recidiva tumoral-“doentes”. O grupo curados tinha significativamente mais doentes do sexo feminino em relação aos doentes (76,8% vs 23,2%; p = 0,032), embora sem diferenças quanto à idade de diagnóstico (p = 0,79). O tamanho do maior foco tumoral foi significativamente inferior nos curados em relação aos doentes (21,5 ± 12,9 cm vs 30,6 ± 20,8 cm; p = 0,004), assim como invasão vascular (36,4% vs 63,6%; p < 0,001) e extensão tumoral ao tecido adiposo + fibromuscular (38,5% vs 61,5%; p < 0,001). Na cintigrafia corporal pós-terapêutica, a captação latero-cervical foi significativamente menor no grupo dos curados (19% vs 81%; p < 0,001). Metástases mediastínicas e à distância foram encontradas apenas no grupo dos doentes por oposição aos curados (100% vs 0%; p < 0,001). A tiroglobulina aos 3 meses foi significativamente inferior nos curados (0,3 ± 0,3 vs 15 ± 42,9; p = 0,001). Por regressão logística, identificaram-se como fatores independentes preditivos de cura: ausência de captação latero-cervical na cintigrafia corporal pós-terapêutica (OR ajustado = 0,048; p < 0,001) e extensão tumoral ao tecido adiposo e fibromuscular (OR ajustado = 0,255; p = 0,021).

Conclusão: Na nossa amostra vários fatores clínico-patológicos e imagiológicos estiveram associados a cura. Nos tumores pT3, a ausência de metástases ganglionares e de extensão extra-tiroideia importante constituíram os fatores preditivos de cura mais relevantes.

CO14. AS MUTAÇÕES DO PROMOTOR DA TERT SÃO UM INDICADOR MAJOR DE MAU PROGNÓSTICO EM CARCINOMAS DIFERENCIADOS DA TIRÓIDE

M. Melo^{1,2,3}, A. Gaspar da Rocha^{1,4}, J. Vinagre^{1,6}, R. Batista¹, J. Peixoto¹, C. Tavares^{1,4}, R. Celestino^{1,5}, A. Almeida^{1,6}, C. Eloy¹, C. Salgado¹, P. Castro¹, H. Prazeres^{1,7}, J. Lima^{1,8}, J.M. Cameselle-Teijeiro⁹, T. Amaro¹⁰, C. Lobo¹¹, M. Moura¹², B. Cavaco¹², V. Leite^{12,13}, M.J. Martins¹⁴, F. Carrilho², M. Cavalheiro^{2,3}, V. Máximo^{1,8}, M. Sobrinho-Simões^{1,8,15}, P. Soares^{1,8}

¹Instituto de Patologia e Imunologia Molecular. Universidade do Porto (IPATIMUP). ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ³Unidade de Endocrinologia. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. ⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. ⁵Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto. Instituto Politécnico do Porto. ⁶Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. ⁷Instituto Português de Oncologia de Coimbra. ⁸Departamento de Patologia e Oncologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. ⁹Departamento de Patologia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela/Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela. ¹⁰Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. ¹¹Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia do Porto. ¹²Centro de Investigação de Patobiologia Molecular. Instituto Português de Oncologia de Lisboa. ¹³Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa. ¹⁴Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ¹⁵Department of Pathology. Hospital S. João. Porto.

Introdução: As mutações do promotor da TERT (pTERT) foram descritas recentemente em carcinomas da tiróide de origem folicular (CTOF) e parecem ser mais prevalentes em tumores agressivos.

Objetivo: Estudar a prevalência de mutações pTERT em neoplasias da tiróide e avaliar o significado prognóstico destas mutações numa série extensa de carcinomas diferenciados da tiróide (CDT).

Métodos: Estudámos 615 neoplasias benignas e malignas da tiróide, nas quais se incluíam amostras correspondentes a 437 doentes com CTOF. O tempo médio de seguimento (\pm SD) foi de $7,8 \pm 5,7$ anos. Avaliámos o valor preditivo das mutações pTERT para metastização à distância, persistência de doença no final do seguimento e para mortalidade específica pelo CDT.

Resultados: As mutações pTERT foram encontradas em 7,5% dos carcinomas papilares (CPT), 17,1% dos carcinomas foliculares (CFT), 22,2% dos carcinomas pouco diferenciados (CPDT) e 11,8% dos carcinomas anaplásicos da tiróide (CAT). Os doentes portadores de tumores com mutação pTERT eram mais velhos ($p < 0,001$) e apresentavam tumores maiores ($p = 0,009$). Nos CDT, a presença de mutação pTERT associou-se significativamente com metastização à distância ($p = 0,001$) e estádio mais elevado ($p = 0,001$). Os doentes com CDT com mutação pTERT foram submetidos a mais tratamentos com ¹³¹I ($p = 0,009$), com doses cumulativas mais elevadas ($p = 0,004$), assim como a outras modalidades terapêuticas ($p = 0,001$). No final do seguimento, os doentes com CDT com mutação pTERT apresentavam maior frequência de doença persistente ($p = 0,01$). As mutações pTERT associaram-se significativamente a mortalidade específica pelo tumor da tiróide em toda a série de CTOF (HR = 3,90; IC95% = 1,39-57,56), nos CDT (HR = 14,26; IC95% = 3,17-64,18) e nos CPT (HR = 9,56; IC95% = 1,59-57,56). Depois de ajustar para a idade e para o género, o HR foi de 7,70 (IC95% = 1,53-38,69) nos CDT e de 75,89 (IC95% = 1,63-3527,06) nos CPT.

Conclusão: As mutações pTERT são um indicador de comportamento agressivo, estando correlacionadas com pior prognóstico e mortalidade específica nos CDT. As mutações pTERT têm um valor prognóstico independente nos CDT e, particularmente, nos CPT.

CO15. AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE VALORES ELEVADOS DE CALCITONINA NUMA AMOSTRA DE DOENTES COM PATOLOGIA NODULAR DA TIROIDE

L. Raposo

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO) e Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP).

Introdução: Apesar da elevada prevalência da patologia nodular da tiroide o cancro da tiroide apenas ocorre em cerca de 5% dos casos. O carcinoma medular da tiroide (CMT) contribui com cerca de 3-4%. O diagnóstico precoce de CMT tem forte impacto no prognóstico. A citologia aspirativa da tiroide tem menor sensibilidade, no diagnóstico de malignidade, no CMT. Em contrapartida calcitonina é um marcador com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico do CMT e o seu doseamento por rotina na investigação inicial da patologia nodular da tiroide, é recomendado pela *European Thyroid Association* e *European Society for Medical Oncology*. Vários estudos de custo-eficácia reforçam estas recomendações. Pretende-se avaliar e analisar a prevalência de valores elevados de calcitonina numa amostra de doentes com patologia nodular da tiroide.

Métodos: Foi efetuado o doseamento da calcitonina em amostra de conveniência, incluindo 650 participantes com patologia nodular da tiroide, 603 do sexo feminino e 47 do sexo masculino, com idade média de 56 anos. Foram classificados normais e *borderline*, os valores de calcitonina < 10 pg/mL e entre 10 e 20 pg/mL respetivamente.

Resultados: Foi diagnosticado CMT em 1 caso. O valor máximo de calcitonina encontrado nos restantes foi 11,1 pg/mL. A calcitonina foi indoseável em 561 casos (86,3%) e doseável em 88 casos (13,5%), dos quais, apenas 4 apresentaram valores elevados *borderline*. Após repetição do doseamento houve normalização em dois (um dos quais após interrupção de omeprazole) e persistência de valores *borderline* nos restantes (um deles associado a hipercalcemia).

Conclusão: O rastreio sistemático de CMT nesta amostra permitiu o diagnóstico de 1 caso de CMT e mostrou uma muito baixa prevalência de valores elevados da calcitonina não tumorais (0,8%), sugerindo que o doseamento da calcitonina por rotina na avaliação do nódulo da tiroide permite uma boa discriminação diagnóstica.

CO16. MICROCARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE – ENFOQUE NA PREVALÊNCIA, CARACTERIZAÇÃO E SEGUIMENTO DE 216 CASOS NO PERÍODO DE 10 ANOS

M.T. Pereira¹, A. Couto de Carvalho¹, S. Garrido¹, A.R. Caldas¹, M. Ferreira¹, R. Almeida¹, A.M. Silva¹, C. Freitas¹, S. Teixeira¹, V. Valente², A. Canha², M. da Costa², P. Bateira³, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia 2; ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Introdução: Estudos recentes apontam para uma prevalência crescente de microcarcinoma papilar da tiróide (MPT), com percentagens a oscilar entre 20-43% de todos os carcinomas diferenciados da tiróide. Considerado, frequentemente, um achado “incidental”, o seu comportamento clínico é incerto.

Objetivo: Caracterizar uma coorte de doentes com diagnóstico histológico de MPT, com referência a variáveis clínico-patológicas e evolução aos 10 anos.

Métodos: Foram revistos retrospectivamente dados referentes a doentes com diagnóstico histopatológico de MPT (entre Jan-2003/Out-2013, no Centro-Hospitalar-do-Porto). Foi determinada a prevalência de MPT e caracterizada a amostra, com avaliação clínico-histológica e avaliação aos 10 anos.

Resultados: Foram identificados 216 doentes, predominantemente do sexo feminino (85,2%), com uma idade mediana ao

diagnóstico de 57 anos (19-84, mín-máx). A prevalência de MPT no número total de cancros tiroideus diagnosticados nos últimos 10 anos foi de 40,1% (n = 538). Noventa e quatro por cento dos doentes foram submetidos a citologia aspirativa com resultado, sendo que apenas 17% tinham diagnóstico citológico de carcinoma papilar pré-cirúrgicamente. Oitenta por cento dos MPT foram encontrados em peças cirúrgicas de tiroidectomia total e a dimensão mediana do MPT foi de 5 mm, sendo que a variante clássica foi a mais freqüente (79%). Confirmou-se multicentricidade e extensão extraglandular do tumor em 29% e 10% dos casos, respetivamente, com invasão ganglionar local comprovada histologicamente em 8 casos (3,7%) e metastização à distância em 1 caso. Dois doentes (1%) apresentaram recidiva com metastização cervical ganglionar, confirmada histologicamente, ambos com menos de 4 anos de seguimento até à recorrência. O tempo mediano de seguimento destes doentes foi de 3,5 anos. Não se verificaram mortes atribuídas à patologia tiroideia durante este período.

Conclusão: Neste estudo de 10 anos, verificou-se que a maioria dos MPT diagnosticados foi incidentalmente encontrada em bócios multinodulares benignos. O curso relativamente benigno dos MPT a médio-longo prazo poderá justificar um seguimento clínico menos intenso.

CO17. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E MORBILIDADE DA RADIOTERAPIA EXTERNA EM DOENTES COM CARCINOMA DA TIRÓIDE LOCALMENTE AVANÇADO

M. da Silva Vieira, C. Travancinha, D. Macedo, R. Santos, E. Netto, V. Leite

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Introdução: A radioterapia externa cervical (RTE-C) no tratamento de carcinomas da tiróide (CT) é controversa. Como terapêutica adjuvante (TA) está indicada em tumores localmente avançados (T4a,b) e ressecções incompletas e como terapêutica paliativa (TP) em casos de progressão/sintomas compressivos. Pretende-se avaliar a eficácia da RTE-C adjuvante/paliativa no tratamento de CT (não anaplásicos) no período 1974-2008 no I.P.O.L.F.G.

Resultados: Incluíram-se 45 doentes (62% sexo feminino), com idade média de diagnóstico de $62,5 \pm 12,5$ anos (12-80). Os tipos histológicos foram: carcinoma papilar em 67% dos doentes (n = 30), folicular em 13% (n = 6), pouco diferenciado em 7% (n = 3) e medular em 13% (n = 6). A maioria dos doentes foi submetida a cirurgia (93%) e, quando aplicável, a terapêutica com ^{131}I (74,4% dos tumores do epitélio folicular e pouco diferenciados). A RTE foi TA em 57,8% (n = 26) dos casos e TP em 42,2% (n = 19). Os doentes submetidos a TA apresentavam doença localmente avançada (T4a/b) e/ou ressecções incompletas em 76,9% (n = 20) dos casos. Os doentes submetidos a TP apresentavam progressão em 36,8% (n = 7) dos casos e sintomas compressivos em 47,4% (n = 9). Um ano após TA, verificou-se progressão em 34,5%, estabilidade em 15,5% e remissão completa em 50,0%. Três anos após TA, 76,5% estavam livres de progressão. Nos doentes submetidos a TP para alívio sintomático, verificou-se melhoria em 55,6%, 3 meses após terapêutica. Um ano após TP, 36,8% dos doentes estavam livres de progressão e aos 3 anos, 10,5%. A sobrevida global (específica) mediana foi 5,8 anos nos doentes submetidos a TA e 2,4 anos nos paliativos ($p < 0,05$). Verificaram-se efeitos adversos agudos em 42,2% (n = 19) dos doentes e tardios em 8,9% (n = 4). Apenas 3 doentes tiveram de suspender temporariamente o tratamento por toxicidade (disfagia).

Conclusão: Este estudo demonstra que a RTE é eficaz no controlo locorregional de doença avançada em doentes seleccionados, com toxicidade aceitável.

CO18. MASSA CERVICAL EXOFÍTICA EM DOENTE COM CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE: RECIDIVA OU GRANULOMA?

J. Simões Pereira, E. Limbert, V. Leite

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: Algumas complicações pós-tiroidectomia são frequentemente discutidas mas, habitualmente, não é referido o granuloma de corpo estranho, dada a sua raridade. Quando ocorre em doentes com Carcinoma Papilar da Tiróide (CPT) mimetiza recidiva loco-regional, dificultando o diagnóstico diferencial.

Caso clínico: Senhora, 78 anos, hemitiroidectomizada, em 2002, no hospital da área de residência. Histologia: CPT (células altas) com invasão dos tecidos peritiroideus. Referenciada ao IPOLFG onde completou tiroidectomia. Histologia: CPT difusamente infiltrado por reacção inflamatória de corpo estranho. Terapêutica com ^{131}I e radioterapia sobre região cervico-mediastínica superior. Metastização pulmonar detectada em 2007. Em 2010, celulectomia cervical esquerda por recidiva ganglionar. Apresentou celulite grave na sutura, tendo as biópsias excluído recidiva neoplásica; posterior melhoria. Metastização parafaríngea direita em 2011. Em Janeiro/2013 com supuração na região cervical esquerda. Ecografia: imagem heterogénea com estrutura linear hiperecogénica e múltiplas imagens punctiformes no seu interior; TAC cervico-torácica: região paratraqueal esquerda com colecção de ar e massa sugestiva de processo infeccioso/neoplásico; citologia: processo inflamatório com cultura negativa. Alta com antibioterapia, com melhoria. Em Junho/2013, recorreu ao IPOLFG com massa cervical esquerda exofítica, friável (1 mês de evolução). Citologia: processo inflamatório; exames bacteriológicos e pesquisa de BK negativos. Bom estado geral; parâmetros inflamatórios negativos; TSH $< 0,02 \mu\text{UI/mL}$, tiroglobulina (Tg) 108 ng/mL, Anticorpos anti-Tg negativos. Terapêutica anti-inflamatória+antibiótica sem efeito. Não se interviu dado o risco cirúrgico. Em Setembro/2013, apresentou crescimento significativo da massa exofítica, com necrose; sem rebote sistémico; Tg estável. Ressecção com laser do componente exofítico. Histologia: granuloma de corpo estranho, sem tecido neoplásico.

Discussão: O granuloma de corpo estranho foi, provavelmente, secundário aos fios de sutura – estruturas lineares hiperecogénicas na ecográfica cervical, típicas desta situação (ausentes na histologia). É extremamente difícil valorizar esta condição numa doente com CPT agressivo, estágio IV. A exérese total desta massa deverá ser cuidadosamente avaliada, ponderando a doença avançada, idade e riscos hemorrágico e de não cicatrização.

CO19. AS CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES ACROMEGÁLICOS COM SOMATOTROFINOMAS PUROS COMPARADAS COM OS DOENTES COM ADENOMAS PLURIHORMONAIIS

C. Moniz, R. Ferreira, R. Fonseca, F. Serra, S. Duarte, C. Vasconcelos, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Egas Moniz-CHLO.

Introdução: A acromegalia resulta do aumento da produção de somatotrofina e, em 95% dos casos, é causada por um adenoma hipofisário. Apresentamos um estudo retrospectivo, com 46 doentes diagnosticados com acromegalia no nosso centro, com o objectivo de comparar a clínica dos doentes com histologia de somatotrofinomas puros (SP) com os com adenomas plurihormonais (APH).

Métodos: Dos 46 doentes, 26 (56,5%) tinham histologia de SP e 20 (43,7%) de APH. Em relação à clínica, 35 (76%) doentes referiam crescimento das extremidades, 1 (2%) galactorreia, 3 (6,5%) amenorreia, 11 (24%) sintomatologia decorrente de lesão ocupando espaço e 3 (6,5%) descoberta incidental. Treze (28,3%) tinham microadenomas e 33 (71,7%) macroadenomas, sendo maior o número de macroadenomas no grupo com APH ($p = 0,016$). A idade média de diagnóstico nos doentes com SP foi de 51,3 anos, 2,66 anos superior aos com APH ($p = 0,495$).

Resultados: Não foi encontrada diferença entre os dois grupos nos valores de GH e IGF 1 aquando do diagnóstico ou após um ano. A média dos valores de prolactina no diagnóstico para o grupo com SP foi de 29,53 $\mu\text{g/L}$ e no grupo de APH de 274,62 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0,35$). Todos os doentes foram submetidos a cirurgia transfenoidal, 32 a terapêutica médica e 7 a radioterapia. A remissão após terapêutica atingiu-se em 32 doentes, 14 com SP e 18 com APH, o tempo para a sua obtenção foi de 20,36 e de 20,56 meses, respectivamente ($p = 0,981$). A “cura” foi conseguida em 17 doentes, 13 (76,5%) com SP e 4 (23,5%) com APH ($p = 0,037$). A demora para a “cura” foi de 34,46 meses para o grupo com SP e de 77,25 meses para o grupo com APH ($p = 0,195$).

Conclusão: o grupo com SP teve um diagnóstico mais tardio (não significativo), adenomas de menores dimensões e atingiu mais cedo e mais frequentemente a “cura”.

CO20. ACROMEGALIA CAUSADA POR SECREÇÃO ECTÓPICA DE GROWTH- HORMONE RELEASING HORMONE

E. Resende¹, J. Couto², R. Martins², M. Ferreira¹, M. Sá¹, A.P. Santos², I. Torres², S. Abreu¹

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE). ²Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia do Porto.

Introdução: A acromegalia é uma síndrome clínica normalmente causada por um adenoma hipofisário; a secreção eutópica ou ectópica de growth-hormone releasing hormone (GHRH) é responsável por uma pequena percentagem dos casos de acromegalia (0,5-5%).

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 34 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia por bócio multinodular. Como antecedentes relevantes tinha sido submetida a uma pneumectomia inferior direita em 2007, tendo a histologia revelado um carcinóide pulmonar típico. Ao exame físico foram observadas algumas características físicas sugestivas de acromegalia. Foram pedidas uma punção aspirativa a um dos nódulos tiroideus e análises com função tiroideia e IGF-1. A citologia foi suspeita de carcinoma papilar, e nas análises os níveis de IGF-1 estavam muito aumentados – 826 ng/ml (136-449). Na prova de tolerância oral com 75 gramas de glicose a hormona de crescimento não suprimia, pelo que a acromegalia ficou confirmada bioquimicamente. No entanto, a ressonância magnética da hipófise mostrava uma glândula simétrica, sem aumento das suas dimensões e sem evidência de macro ou microadenoma. Dados os antecedentes da doente, foi pedida uma tomografia computadorizada toraco-abdominal, que mostrou “oito formações nodulares dispersas pelo parênquima hepático, altamente sugestivas de metástases do tumor primitivo pulmonar”. Analiticamente sem evidência de elevação do ácido 5-hidroxiindolacético e com discreta elevação da cromogranina A – 7,2 ng/dl (< 6). Foi efetuada uma tomografia emissora de positrões (PET – Ga68 – DOTANOC), que mostrou captação intensa do radioisótopo nas lesões hepáticas, e a biópsia de uma dessas lesões confirmou “aspecto morfológico e imunohistoquímico compatível com metástases de carcinóide pulmonar”. A imunohistoquímica para GHRH foi positiva. Foi efectuada uma radiolocalização das lesões e iniciou-se tratamento

com octreotídeo. A doente foi também submetida a tireoidectomia total.

Discussão: Os autores apresentam um caso raro de acromegalia ectópica causada por secreção de GHRH por metástases hepáticas de carcinóide pulmonar típico, com melhoria bioquímica e clínica após tratamento.

CO21. KALLMANN SYNDROME: A LATE AND UNUSUAL PRESENTATION

A. Coelho Gomes¹, S. do Vale^{1,2}, J. Martin Martins^{1,2}, A.F. Martins¹, J. Camolas¹, M.J. Brito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria, Lisboa. ²Clínica Universitária de Endocrinologia. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Introduction: Kallmann syndrome is a rare genetic disease characterized by hypogonadotropic hypogonadism due to gonadotropin-releasing hormone deficit and anosmia/hyposmia due to olfactory bulb aplasia/hypoplasia.

Case report: 52 year old man, with a past history of schizophrenia, referred to the Endocrinology Outpatient Department because of morbid obesity. The patient complained of erectile dysfunction, scarce body hair and marked hyposmia and the physical examination revealed central obesity – weight: 180kg; body mass index: 55.5 Kg/m² – and signs suggestive of hypogonadism – scarce facial hair, gynecomastia and testes and penis at Tanner 2 stage. Laboratory evaluation was consistent with hypogonadotrophic hypogonadism, pituitary magnetic resonance imaging revealed no significant changes in the pituitary, olfactory bulbs were not described and scrotal and testicular ultrasound revealed testes with reduced dimensions and testicular microlithiasis. Testosterone and obesity medical treatment were started, with subsequent development of secondary sexual characteristics and weight loss of 50 Kg.

Discussion: Although rare, hypogonadism must be considered in overweight patients. The presence of both hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia suggests Kallmann syndrome. The aim of testosterone replacement therapy is not only to enable the development of secondary sexual characteristics and the improvement of erectile dysfunction and mood changes, but also to help the obese patients lose weight and restore bone mass. The presence of hypothalamic hypogonadism suggests that morbid obesity may also have a hypothalamic etiology.

CO22. FROM ACUTE KIDNEY INJURY TO PANHYPOPITUITARISM

A. Coelho Gomes¹, S. do Vale^{1,3}, J. Martin Martins^{1,3}, A.F. Martins¹, C. Teixeira²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa. ³Clínica Universitária de Endocrinologia. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Introduction: Rhabdomyolysis is the breakdown of muscle fibers and may lead to death when associated with acute kidney injury. Although myopathies are common in hypothyroidism, rhabdomyolysis with severe kidney injury secondary to hypothyroidism is very rare. As hyperosmolarity is a predisposing factor for rhabdomyolysis, muscle enzymes should also be monitored in diabetes insipidus.

Case report: 33 year old man, with a past history of craniotomy due to pituitary mass, without endocrine follow-up. The patient was evacuated from Cape Verde because of pre-dialysis kidney injury. The etiological evaluation performed on arrival revealed rhabdomyolysis. He complained of erectile dysfunction, asthenia

and polyuria and the physical examination revealed hair loss in androgen-dependent regions. The baseline endocrine tests suggested panhypopituitarism, which was confirmed by dynamic pituitary reserve test. The water deprivation test established diabetes insipidus diagnosis. The magnetic resonance imaging revealed parasagittal fronto-basal residual changes compatible with frontal craniotomy surgery and enlarged sellaturcica, filled by a cystic lesion that caused deviation of the pituitary stalk to the right. Ophthalmologic evaluation revealed left eye optic atrophy and complete defect of the right temporal visual field and the left visual field only sparing the left superior nasal quadrant. The patient performed dialysis sessions and was treated with hydrocortisone, levothyroxine, testosterone and desmopressin, with clinical and laboratory improvement, namely with creatine kinase and kidney function normalization.

Discussion: Although rare, hypothyroidism is a cause of rhabdomyolysis and should be excluded in patients with acute kidney injury and elevated muscle enzymes. The rhabdomyolysis of this case is due to secondary hypothyroidism and diabetes insipidus. We would also like to highlight that the symptoms suggesting hypopituitarism went on unremarked maybe because of the patient age or the seriousness of the medical condition. The treatment with levothyroxine and desmopressin lead to rhabdomyolysis resolution and kidney function normalization.

CO23. HIPERTIROXINÉMIA E TUMOR DA HASTE HIPOFISÁRIA

A. Gonçalves, F. Batista, E. Nobre, E. Piloto, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Nutrição. Hospital de Santa Maria.

Introdução: O Síndrome de Redução da Sensibilidade às Hormonas Tiroideias (RSHT) é uma doença rara. Resulta de ação intracelular reduzida das hormonas tiroideias (TH) determinada geneticamente e manifesta-se por hipertiroxinémia com Tirotropina (TSH) não-suprimida. **Objetivo:** descrever caso de RSHT numa doente com adenoma da haste hipofisária. Rever a literatura associada.

Caso clínico: Mulher, 21 anos, referenciada à consulta por “hipertiroidismo com bócio difuso”. Desde os 15 anos, notava aumento da região cervical anterior e episódios de palpitações e tremor. Seguida em consulta de neurologia por cefaleia de longa evolução, medicada com topiramato. Ao EO destacava-se bócio difuso, sem exoftalmia. Trazia consigo os seguintes exames complementares de diagnóstico: Lab.: TSH-2,74 uU/mL (0,55-4,78), FT3-4,71 pg/mL (2,3-4,2), Ft4-2,81 ng/mL (0,80-2,0), Trab/AAT negativos. Padrão persistente em análises desde 2008. Cintigrafia: Bócio com hiper captação difusa. RMN (pedida em contexto de consulta de neurologia): Tumor da haste hipofisária. Medicada há meses com metibazol, referia astenia, sem melhoria analítica. Suspendeu-se metibazol e iniciou atenolol, com melhoria sintomática, aumento de 2 kg, FC-66 bpm. Laboratorialmente, mantinha hipertiroxinemia com TSH não suprimida e marcadores indiretos de função tiroideia sem alterações significativas. Pediu-se testes de função tiroideia aos familiares diretos que não colaboraram. Sub-unidade alfa-0,2 UI/L (pre-menopausa < 0,9) e razão sub-unidade alfa/TSH < 1. Teste genético revelou “mutação do receptor-beta das TH, exão11, heterozigotia, C.949.G > A, associado a RHT Generalizada”. Restante função hipofisária-normal.

Discussão: Apresentamos um caso de hipertiroxinemia com TSH não suprimida, em doente com tumor da haste hipofisária. Neste contexto, o diagnóstico diferencial incluía: 1) Adenoma produtor de TSH; 2) RHT. Favorecia este diagnóstico: a coexistência de estado eumetabólico com episódios sugestivos de hipertiroidismo (palpitações e tremores), razão subunidade alfa/TSH < 1. O teste

genético permitiu a confirmação. Caso contrário, seria necessário realizar um teste de supressão com níveis supra fisiológicos de T3 (80-100 µg durante 8-10 dias) e excluir presença de anticorpos anti-FT3 e/ou FT4 ou heterofílicos, uma vez que 15% dos casos resultam de mutações ainda não identificadas.

CO24. LIRAGLUTIDO VERSUS IGLAR NO TRATAMENTO DA DMT2 EM PORTUGAL: ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE NA PERSPETIVA DO SNS

C. Silva, C. Cardoso, M.A. Fonseca, J. Langer

Eurotrials, Novo Nordisk Portugal, Novo Nordisk A/S.

Introdução: Liraglutido (Victoza®) é um agonista GLP-1, fármacos indisponíveis em Portugal, por avaliações de não custo-efectividade anteriores.

Objetivo: Determinação do custo-utilidade do liraglutido 1,2 mg QD versus Iglar, para obtenção de comparticipação no SNS.

Métodos: Cumpriram-se orientações metodológicas nacionais para estudos fármaco-económicos. No modelo Diabetes CORE v7.0, estimou-se incidência cumulativa das complicações da DMT2, anos de vida, QALYs e custos associados, para liraglutido 1,2 mg QD versus Iglar 24 UI/dia, com dados do ensaio LEAD-5 (liraglutido 1,8 mg QD vs Iglar). Os efeitos do liraglutido 1,2 mg QD nos níveis de HbA1c, pressão arterial, perfil lipídico e IMC extrapolaram-se por regressões lineares dos ensaios LEAD-1 a LEAD-4. Consumo de recursos estimado por painel de peritos e valorizados com dados oficiais de 2013, num horizonte temporal de 35 anos.

Resultados: No LEAD-5, liraglutido 1,8 mg demonstrou melhoria significativa do controlo glicémico (-1,33% vs -1,09%; $\Delta = -0,24\%$; IC95% -0,4 a -0,1%; $p = 0,0015$) e redução de peso (-1,8 kg vs +1,6 kg; $\Delta = -3,43$ kg; IC95% -4,0 a -2,9 kg; $p < 0,0001$), efeito não observado com Iglar. Associou-se a ganho médio de 0,107 ($\pm 0,180$) anos de vida versus Iglar (10,35 $\pm 0,13$ vs 10,25 $\pm 0,13$) e a ganho de 0,133 QALYs ($\pm 0,121$) (6,57 $\pm 0,09$ vs 6,44 $\pm 0,09$). Implica gasto médio adicional de 1.817 € (± 390) em 35 anos (17.739 € ± 269 vs 15.922 € ± 279), com RCEI de 13.625 €/QALY. Análises de sensibilidade demonstraram robustez do modelo. Na curva de aceitabilidade, com limiar de disposição a pagar de 30.000 €/QALY, a probabilidade do liraglutido ser custo-efectivo é 73%.

Conclusão: Liraglutido 1,2 mg QD é custo-efectivo no tratamento da DMT2 em Portugal, abaixo de limiares de vários países da UE, na ausência de limiar oficial nacional.

CO25. CARACTERIZAÇÃO DAS HIPOGLICEMIAS EM DOENTES DIABÉTICOS ADMITIDOS NO SERVIÇO DE URGÊNCIA (SU) DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP)

R. Almeida, S. Garrido, M.T. Pereira, J. Dores, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução e objetivos: A hipoglicemia é a emergência mais frequente na Diabetes Mellitus e um dos maiores obstáculos ao bom controlo metabólico. Os autores propõem-se analisar retrospectivamente os episódios de hipoglicemia admitidos no nosso hospital.

Métodos: De 117231 episódios ocorridos no SU geral do CHP no ano de 2012, foram selecionados da base de dados do ALERT® todos os episódios com os diagnósticos de saída “hipoglicemia especificada”, “hipoglicemia não especificada” ou “coma hipoglicémico”, tendo sido analisados retrospectivamente diversos parâmetros clínicos.

Resultados: Obtiveram-se 211 episódios, dos quais foram excluídos 38 (18,0%) por não terem diabetes; relação F/M 60,7/39,3%; idade média de $69 \pm 15,5$ anos; 80,3% estavam classificados como DM tipo 2; 14,5% DM tipo 1; 5,2% outros; a duração da diabetes foi de $22,3 \pm 12,6$ anos; 67,1% estavam sob terapêutica com insulina (45,1% apenas insulina; 22% terapêutica mista); 30,6% sob antidiabéticos orais; em 2,3% dos casos não havia registo da terapêutica; prioridade atribuída: 45,1% emergentes-vermelho, 11,6% laranja, 33,5% amarelo, 9,8% outros; a admissão dos doentes foi significativamente mais frequente no período diurno que no noturno (68,9% vs 31,2%, $p < 0,001$). O tempo médio de permanência no SU foi de $11,3 \pm 8,7$ horas, sendo de $9,4 \pm 8,0$ horas para os doentes insulino-tratados e $15,7 \pm 9,0$ horas para os doentes sob ADO; 85,5% dos doentes tiveram alta para o domicílio, 11% ficaram internados, 3,5% foram transferidos para outro hospital ou abandonaram o SU, com ou sem observação médica prévia.

Conclusão: Foram identificados 173 diagnósticos de hipoglicemia em diabéticos, uma frequência média de 14,4 diagnósticos por mês. Estes episódios são mais frequentes em mulheres, com diabetes tipo 2, ocorrem predominantemente no período diurno e o fármaco envolvido com maior frequência é a insulina. Mais de metade dos episódios não tem um grau de prioridade atribuída de emergente.

CO26. ACUTE GLP-1 ANOREXIGENIC RESPONSE IS DECREASED DESPITE INCREASING LEPTIN IN VAGOTOMIZED RATS

T. Morais¹, S.S. Pereira¹, S. Andrade¹, M. Carreira², F.F. Casanueva^{2,3}, M.P. Monteiro¹

¹Department of Anatomy. Multidisciplinary Unit for Biomedical Research (UMIB). ICBAS. University of Porto. ²CIBER de Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto Salud Carlos III, Santiago de Compostela, Spain. ³Department of Medicine. USC University Hospital Complex. University of Santiago de Compostela, Spain.

Introduction: The vagus nerve is the major nervous link between the gastro-intestinal tract and the central nervous system, while GLP-1 is a mediator of the gut/brain axis in energy balance regulation.

Methods: Rats submitted to bilateral truncalvagotomy were evaluated regarding food intake, body weight, percentage of white (WAT) and brown adipose tissue (BAT) and resting energy expenditure (REE). Feeding response, gastro-intestinal (GI) hormones profile, hypothalamic and BAT gene expression were evaluated after acute GLP-1 administration.

Results: Food intake, body weight, body weight gain and percentage of WAT and BAT were significantly lower in vagotomized rats, while the BAT/WAT ratio was significantly higher. There was no significant difference in REE between the groups. Ghrelin was significantly higher, while fasting glucose and insulin were significantly lower in vagotomized rats, which did not change after acute GLP-1 administration. Vagotomy blunted the anorexigenic response and increased fasting leptin levels in response to acute GLP-1. The expressions of NPY, POMC and UCP-1, as well as circulating levels of GI hormones were not affected by either the vagotomy procedure or acute GLP-1 administration.

Conclusion: Vagotomy decreases food intake, body weight, fat content and insulin resistance, without changing resting energy expenditure, GI hormones profile or hypothalamic gene expression. Vagotomy also decreases the anorexigenic response and increases leptin levels in response to acute GLP-1 administration. Our data supports a role for the vagus nerve in regulation of glucose availability and feeding response to GLP-1.

CO27. GLP-1 SECRETING CELLS DISTRIBUTION ALONG THE HUMAN SMALL GUT MAY EXPLAIN GLYCEMIC IMPROVEMENT AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY

T.P. Guedes¹, S. Martins¹, M. Costa¹, S.S. Pereira¹, T. Morais¹, A. Santos², M. Nora³, M.P. Monteiro¹

¹Department of Anatomy. Multidisciplinary Unit for Biomedical Research (UMIB). ICBAS. University of Porto. ²Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (IMNL) and Faculty of Medicine. University of Porto. ³Department of General Surgery. Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga.

Objective: Incretin cells produce glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) that are physiological stimulants of insulin release that have been implicated in type 2 diabetes remission after bariatric surgery. We characterize here the distribution of incretin producing cells along the human jejunum-ileum.

Methods: Small intestines ($n = 30$) from autopsies were sampled every 20 cm along the entire length. Tissue microarrays containing all samples for each subject were constructed and the percentage of marked area by GLP-1, GIP and chromogranin A immunohistochemistry stained cells was quantified using a computerized analysis tool.

Results: The percentage of marked area for GLP-1 immunoreactive cells was found to be significantly higher 200 cm from Treitz ligament onwards, particularly between the 300-500 cm intervals in comparison to the first 80 cm of small intestine. GIP was predominantly expressed in the first 80 cm, while chromogranin A expression was constant along the jejunum-ileum.

Conclusion: The uneven distribution of intestinal GLP-1 expressing cells, with a higher density from 200 cm of the jejunum-ileum, could justify the increased incretin secretion that occurs after gastric bypass. This proposal is consistent with the improved glycemic control and diabetes remission observed in patients submitted to long biliopancreatic limb gastric bypass.

CO28. HIPOGONADISMO MASCULINO NA OBESIDADE

F. Gama, R. Espírito Santo, J. Silva Nunes, T. Sabino, C.C. Santos, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Curry Cabral-Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: A literatura aponta para diminuição dos níveis de testosterona na presença de obesidade ou elevada insulino-resistência.

Objetivo: Estudar a influência da antropometria sobre os níveis de TT (após controlo para idade e insulino-resistência/status glicémico); avaliar os níveis de testosterona total (TT) segundo grau de insulino-resistência e status glicémico (normoglicémia, hiperglicémia intermédia, diabetes mellitus), controlando para antropometria e idade.

Métodos: Estudaram-se doentes do sexo masculino, entre os 18 e 65 anos, observados numa primeira consulta de obesidade no período entre 2000 e 2013. Excluíram-se hipogonadismos de outras etiologias e doentes medicados com androgénios. Considerou-se hipogonadismo se valores de TT $< 2,6$ ng/ml. A insulino-resistência foi determinada através do modelo homeostático (HOMA-IR). A classificação de status glicémico foi efetuada através da HbA1c, glicémia em jejum, PTGO ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus. A análise estatística foi efetuada com o programa Stata-IC v12.0. Considerou-se significado estatístico se $p < 0,05$.

Resultados: Analisaram-se 156 doentes, com idade: $41,8 \pm 11,7$ anos, IMC: $45,9 \pm 8,6$ Kg/m², perímetro abdominal: $137,1 \pm 15,9$ cm, TT: $3,2 \pm 1,6$ ng/ml e HOMA-IR: $6,7 \pm 5,8$. Normoglicémia presente em 30,7% dos doentes, enquanto que 36,6% apresentavam hiperglicémia intermédia e 32,7% diabetes mellitus. Identificou-se hipogonadismo em 42% dos casos. O IMC e perímetro abdominal correlacionaram-se

positivamente entre si ($r = 0,9$; $p < 0,001$), e negativamente com TT ($r = -0,34$; $p < 0,001$ e $r = -0,38$; $p < 0,001$, respetivamente). Controlando para idade e insulinoresistência/status glicémico, verificou-se que o aumento do IMC reduz a TT ($p < 0,001$). Igualmente, após controlo para IMC e idade, verificou-se que o HOMA-IR tem um impacto negativo na TT ($p = 0,008$). Não foi verificada associação entre TT e status glicémico.

Conclusão: O hipogonadismo é uma condição com elevada prevalência na população masculina obesa. A obesidade e insulinoresistência contribuem, de forma independente, para a diminuição dos níveis de testosterona.

CO29. TRANSPLANTE RENO-PANCREÁTICO: EXPERIÊNCIA DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP)

R. Almeida¹, L. Martins², A. Castro Henriques², R. Almeida³, J.D. Silva³, J. Dores¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Nefrologia; ³Departamento de Transplantação. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução e objectivo: O transplante de pâncreas total associado ou não ao transplante renal ainda é o método mais eficiente para restabelecer a euglicemia no diabético tipo 1. Este trabalho tem como objectivo caracterizar e analisar a evolução dos doentes submetidos a transplante simultâneo rim-pâncreas no CHP.

Métodos: Foram avaliados retrospectivamente todos os transplantes reno-pancreáticos realizados entre Maio/2000 e Out/2013 em relação a diversas variáveis clínicas e laboratoriais. Os enxertos pancreático e renal foram considerados funcionantes enquanto o receptor se manteve insulino-independente e livre de diálise, respectivamente. A morte do receptor com enxerto funcionante foi considerada falência do enxerto.

Resultados: Foram efetuados 162 transplantes (F: 53,1%); idade média na data do transplante $34,8 \pm 6,0$ anos; duração média da DM $24,1 \pm 5,8$ anos; duração média da diálise $28 \pm 21,1$ meses; valor médio da glicemia em jejum, HbA1c e creatinina pré-transplante de 237 ± 143 mg/dl, $8,5 \pm 1,7\%$ e $7,1 \pm 5,0$ mg/dl, respetivamente. Tempo médio de internamento $20 \pm 9,5$ dias. Onze doentes faleceram. A perda dos enxertos pancreático e renal ocorreu em 40 e 19 doentes, respectivamente. Na última avaliação o valor médio da glicemia em jejum, HbA1c e peptideo-C dos 122 doentes com enxerto pancreático funcionante foi $84,7 \pm 9,3$ mg/dl, $5,4 \pm 0,4\%$ e $3,3 \pm 2,0$ ng/ml, respectivamente; o valor médio de creatinina e da clearance estimada (MDRD) entre os 143 doentes com enxerto renal funcionante era de $1,24 \pm 0,43$ mg/dl e $62,7 \pm 19,5$ ml/min/1,73 m². As taxas de sobrevida a 1, 5 e 10 anos foram, respectivamente, 97%, 94% e 91% para os doentes, 97%, 93% e 79% para o enxerto renal e 85%, 78% e 69% para o enxerto pancreático.

Conclusão: O sucesso do transplante reno-pancreático, determinado por taxas de sobrevida dos doentes e dos enxertos semelhantes aos dados internacionais, permitem-nos concluir que esta opção se mantém muito válida no tratamento de pessoas com diabetes devidamente seleccionadas.

CO30. COMPARISON OF HYPOGLYCEMIA EVENTS WITH MIXED INSULIN REGIMENS VERSUS BASAL BOLUS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HYPERGLUCEMIA

V. Bellido, J. Ares, L. Díaz, M. Diéguez, M. Riestra, F. Casal, E. Delgado, E. Menéndez

Hospital Universitario Central de Asturias. Hospital de Cabueñes. Asturias.

Introduction: Studies comparing the use of basal bolus with insulin analogs vs mixed regimens with human insulins in

hospitalized patients with type 2 diabetes are lacking. Minimizing the rate of hypoglycemia events is of major importance in hospitalized patients because it has been shown to be an independent risk factor or poor clinical outcome.

Methods: In a multicenter (bicenter) prospective randomized trial, we enrolled 70 hospitalized patients to receive glargina once daily and glulisina before meals ($n = 32$) or mixed human insulin (30% regular insulin and 70% NPH) twice daily ($n = 38$). Insulin dose was started at 0.4 U/Kg.d. Patients receiving insulin therapy before admission initially received the same total daily dose as their outpatient regimen. The goal of insulin therapy was to maintain premeal blood glucose (BG) levels lower than 140 mg/dl while avoiding hypoglycemia. Major study outcomes include differences in mean daily BG levels and frequency of hypoglycemic events between treatment groups.

Results: A total of 70 subjects, $71,56 \pm 11,90$ years old with type 2 diabetes were recruited. After randomization, 32 patients received basal bolus insulin regimens, and 38 patients received premixed insulin twice daily. During treatment, 8 patients (25%) in the glargina/glulisina group and 24 patients (63,2%) in the NPH/regular group had at least one episode of hypoglycemia (BG < 70 mg/dl) during the hospital stay ($p < 0,05$) (table). There was no significant difference in the time of the day of hypoglycemic events between groups. None of the episodes of hypoglycemia in either group was associated with loss of consciousness or seizure.

Differences in the number of hypoglycemic events

	Basal/bolus	NPH/Regular	
Hypoglycemias (n)	8 (25%)	24 (63,2%)	P 0,001
Glucose 60-69 mg/dl	5 (15,6%)	16 (42,1%)	P 0,016
Glucose 40-59 mg/dl	5 (15,6%)	17 (44,7%)	P 0,009
Glucose < 40 mg/dl	2 (6,3%)	1 (2,6%)	NS

Conclusion: The number of hypoglycemic episodes was significantly higher in the NPH/regular group. The basal bolus regimen is an effective alternative to reduce the number of hypoglycemic events in hospitalized patients.

CO31. EFEITO DA PERDA DE PESO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA NA REDUÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA EM DOENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA

F. Serra¹, A.R. Martins², R. Ferreira¹, C. Moniz¹, R. Fonseca¹, C. Saraiva¹, P. Branco², M. Oliveira¹, J. Barata², M. Saraiva¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HEM. CHLO.

²Serviço de Nefrologia. HSC. CHLO.

Introdução: A obesidade é um factor de risco cardiovascular e de doença renal crónica. Sendo a microalbuminúria um sinal precoce de disfunção endotelial permite-nos avaliar a existência de lesão renal. A cirurgia bariátrica como tratamento mais eficaz para a perda de peso tem importância no tratamento das comorbidades.

Objetivo: Avaliar o efeito da perda de peso na função renal, nomeadamente na albuminúria, em doentes com obesidade mórbida submetidos a cirurgia bariátrica.

Métodos: Análise prospectiva dos registos clínicos e laboratoriais dos doentes com obesidade mórbida, seguidos no nosso centro que foram submetidos a cirurgia bariátrica entre 2011 e 2013. A albuminúria foi avaliada pela razão albuminúria/creatinúria numa amostra deurina (ACR) pré-cirurgia, aos 6 meses e 1 ano após. Apresentam-se os dados com média e desvio padrão. Análise estatística realizada em SPSS.

Resultados: Obtivemos 71 doentes (84,7% sexo feminino, idade $46,11 \pm 11,4$ anos, 45,8% com DM2, 55,6% hipertensos, 52,9% com dislipidemia). Seguimento pós-operativo de $10 \pm 4,5$ meses. Dos

12 doentes insulino-tratados 5 suspenderam e os restantes reduziram a terapêutica. A redução da excreção urinária de albumina, avaliada pela ACR foi significativa ao final de um mês, ($49,3 \pm 78,5$ para $19,33 \pm 44,47$ mg/g; $p = 0,001$) e aos 6 meses ($11,8 \pm 25,3$ $p = 0,001$). ACR sem diferenças entre diabéticos e não diabéticos. Aos 6 meses de seguimento uma perda de peso superior a 20Kg foi preditora de redução de ACR superior a 40 mg/g ($p = 0,012$) ajustando-se à diabetes, idade e PA.

	Pré-cirurgia	Seguimento	p
IMC kg/m ²	44,5 ± 5,5	30,7 ± 4,2	< 0,0001
Peso Kg	113,6 ± 19,5	78,9 ± 13,5	< 0,0001
Perímetro abdominal cm	121,2 ± 11,5	96,9 ± 9,8	< 0,0001
Pressão arterial sistólica mmHg	134 ± 23,9	116 ± 11,5	0,01
Pressão arterial diastólica mmHg	81 ± 13,2	67 ± 4,9	0,004
Colesterol total mg/dl	182 ± 39	169 ± 36,3	0,004

Conclusão: Neste estudo, verifica-se uma diminuição significativa da albuminúria nos doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Verifica-se ainda uma associação entre maior percentagem de peso perdido e maior redução da ACR aos 6 meses.

CO32. AVALIAÇÃO DA EFECTIVIDADE TERAPÊUTICA DE UMA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE GRAVE

J. Camolas^{1,2}, I. do Carmo¹, P. Moreira³, O. Santos⁴, J. Martins², E. Jorge³, M. Guerreiro², D. Teixeira³, M. Rui Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital de Santa Maria e Faculdade de Medicina de Lisboa. ²Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Monte de Caparica. ³Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. ⁴Instituto de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Lisboa. ⁵Universidade Atlântica, Lisboa.

Introdução: Dados epidemiológicos e clínicos demonstram que o tratamento da obesidade é difícil e pouco eficaz, particularmente, na obesidade grave, com comorbilidades associadas e história de tentativas anteriores infrutíferas. Assim, a abordagem nutricional deve contribuir para a melhoria clínica, especificamente no que respeita aos objectivos de redução ponderal sustentável. Definiram-se como objectivos avaliar: 1) adesão à consulta; 2) sucesso terapêutico; 3) aspectos preditores da adesão; 4) aspectos preditores do sucesso.

Métodos: Amostra sequencial, não probabilística de utentes (adultos, candidatos a cirurgia bariátrica) com primeira consulta de Nutrição entre Janeiro/2009 e Junho/2012. A intervenção direccionada à mudança comportamental (estilos de vida) e a avaliação antropométrica foram efectuadas por um nutricionista treinado. A permanência na consulta foi usada como critério de adesão: Adesão (≥ 12 m); Drop-out (≥ 6 m e < 12 m); Não-adesão (< 6 m). Avariação ponderal aos 12 meses foi classificada: Ganho Peso; Manutenção Peso (0 a $-4,9\%$); Redução ($\geq -5\%$). Recorreu-se a estatística descritiva, testes de correlação e de comparação de médias.

Resultados: A análise incluiu 304 indivíduos, traduzindo a efectivação de 73% das consultas agendadas, 73% mulheres e 62% com doenças associadas. Aderiram à intervenção 48,7% dos indivíduos vs 35,5% não-adesão. Entre os que aderiram 33,3% ganharam peso. Considerando todos os intervenções, apenas 13,8% perderam $\geq 5\%$ do peso inicial. O seguimento em Psicologia associou-se à adesão à consulta ($r = 0,239$, $p = 0,000$). O sucesso a um ano estava associado às reduções iniciais ($r = 0,762^{**}$; $p = 0,000$).

Conclusão: A adesão à consulta de Nutrição revelou-se reduzida nesta amostra: mais de 1/4 faltam à primeira consulta e 51,3% são perdidos no follow-up. Considerando que, entre os que aderem,

cerca de dois terços mantêm ou perdem peso, tornar-se-á relevante a adopção de intervenções que também incluam estratégias promotoras da adesão à terapêutica, bem como a identificação/valorização de indicadores de sucesso, além do peso corporal.

CO33. HOSPITALIZAÇÃO E MORTALIDADE POR CANCRO DO PÂNCREAS E DIABETES: ANÁLISE DOS DOENTES INTERNADOS NO CENTRO HOSPITALAR SÃO JOÃO

P. Freitas^{1,4,5}, E. Lau^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, M.F. Lobo², T. Silva-Costa^{2,3,5}, A. Freitas^{2,3,5}, D. Carvalho^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde. ³Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde. ⁴Centro Hospitalar São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A diabetes mellitus (DM) é o terceiro factor de risco modificável de cancro do pâncreas (CaP), após o tabagismo e obesidade. A maioria dos estudos epidemiológicos foca-se no entanto apenas na DM tipo 2.

Objetivo: Avaliar: 1) a prevalência de hospitalizações por CaP: a) em DM vs população geral; b) em DM tipo 1 vs DM tipo 2; 2) a mortalidade por CaP em DM vs população geral; 3) a prevalência de dislipidemia, obesidade, hipertensão e álcool em doentes com CaP (DM vs população geral).

Métodos: Análise retrospectiva de doentes internados no nosso hospital entre 1988 e 2012. As amostras foram definidas de acordo com diagnóstico primário e/ou secundário de CaP e/ou diabetes, codificados de acordo com o CDI-9-MC. A prevalência de hospitalizações é expressa em percentagens e o teste χ^2 foi utilizado para análise inferencial, com nível de significância para $\alpha = 0,05$.

Resultados: A prevalência de CaP foi superior em diabéticos [0,30% (316)] vs população geral [0,11% (1016)]; $p < 0,001$. Não se encontraram diferenças na prevalência de CaP entre a DM tipo 1 e DM tipo 2. A prevalência de CaP foi maior nos homens, tanto na população geral, como nos diabéticos, independentemente do tipo de diabetes. A mortalidade por CaP foi superior na população geral vs diabéticos [(20,47% vs 18,67%; $p < 0,001$)]. A mortalidade por CaP foi maior nos homens diabéticos, não se verificando diferenças relativamente ao género na mortalidade na população geral. Nos doentes com CaP a prevalência de dislipidemia (3,50% vs 1,10%; $p < 0,001$) e hipertensão (39,90% vs 16,70%; $p < 0,001$) foi superior nos diabéticos vs população em geral; a prevalência de obesidade (2,80% vs 4,10%; $p = 0,003$) foi inferior nos diabéticos, não se tendo encontrado diferenças em relação ao abuso de álcool.

Conclusão: A prevalência de hospitalizações por CaP foi superior nos diabéticos, não se encontrando diferenças entre o tipo de diabetes. A mortalidade por CaP foi superior na população geral do que nos diabéticos.

CO34. O PARADOXO DA OBESIDADE: MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA MENOR NOS DOENTES OBESOS

P. Freitas^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, E. Lau^{1,4,5}, M.F. Lobo², T. Silva-Costa^{2,3,5}, A. Freitas^{2,3,5}, D. Carvalho^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde. ³Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde. ⁴Centro Hospitalar São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A obesidade tem sido associada em vários estudos a um risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). Esta associação parece ser largamente mediada por outras

situações relacionadas com a obesidade, como a hipertensão arterial e a doença coronária, mas também diretamente pelos efeitos adversos da obesidade a nível da estrutura ventricular esquerda e da função sistólica e diastólica.

Objetivo: 1) Avaliar a prevalência de hospitalizações por IC em doentes obesos vs população geral; 2) Avaliar a mortalidade por IC em doentes obesos vs população geral.

Métodos: Análise retrospectiva de doentes internados no Centro Hospitalar São João entre 1988 e 2012. As amostras foram definidas de acordo com diagnóstico primário e/ou secundário de IC e/ou obesidade, codificados de acordo com o CDI-9-MC. A prevalência de hospitalizações é expressa em percentagens e o teste χ^2 foi utilizado para análise inferencial, com nível de significância para $\alpha = 0,05$.

Resultados: Verificámos que a prevalência de hospitalizações por IC foi superior em doentes com obesidade [16% (5.897); $p < 0,001$] vs população geral [4,7% (45.399); $p < 0,001$], sendo esta prevalência maior no género feminino em ambos os grupos. Quando avaliado por anos, o número de hospitalizações por IC passou a ser superior em doentes obesos vs população geral a partir de 2004. Relativamente à mortalidade por IC, esta foi superior na população geral [3,18% (1.445); $p < 0,001$] vs doentes obesos [1,53%; (90); $p < 0,001$]. Em ambos os grupos a mortalidade por IC foi maior no género feminino.

Conclusão: A prevalência de hospitalizações por IC foi superior em doentes obesos relativamente à população geral. Contrariamente, a mortalidade por IC foi inferior nos doentes com obesidade, o que parece estar de acordo com a ideia de que a obesidade pode associar-se a maior sobrevida em doentes com IC (“paradoxo da obesidade”).

CO35. DIABÉTICOS TÊM MAIS HOSPITALIZAÇÕES E MAIOR MORTALIDADE POR PANCREATITE DO QUE A POPULAÇÃO GERAL

P. Freitas^{1,4,5}, E. Lau^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, M.F. Lobo², T. Silva-Costa^{2,3,5}, A. Freitas^{2,3,5}, D. Carvalho^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde.

³Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde.

⁴Centro Hospitalar São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

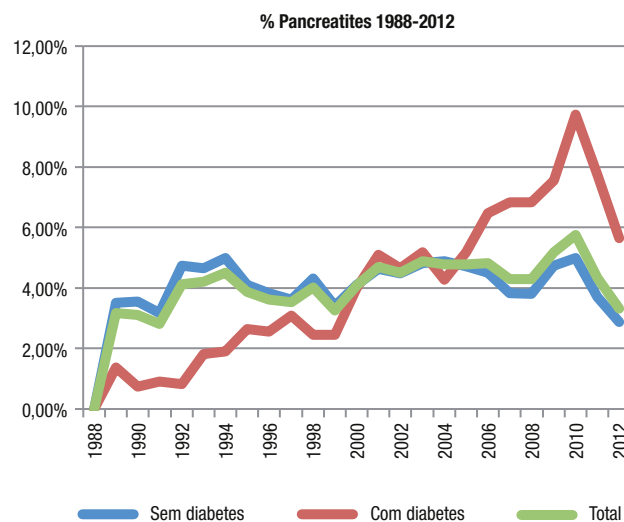
Introdução: A diabetes (DM) tem sido associada a um risco aumentado de pancreatite. Diversos factores de risco, incluindo o consumo de álcool, cálculos vesiculares, obesidade, hipertrigliceridemia e alguns fármacos têm sido evocados simultaneamente como factores de risco e complicações da diabetes e da pancreatite.

Objetivo: Avaliar: 1) a prevalência de hospitalizações por pancreatite: a) em DM vs população geral; b) em diabéticos tipo 1 (DM1) vs tipo 2 (DM2); 2) a mortalidade por pancreatite em DM vs população geral; 3) a prevalência de dislipidemia, alcoolismo, hipertensão e obesidade em doentes com pancreatite (DM vs população geral).

Métodos: Análise retrospectiva de doentes internados entre 1988 e 2012. As amostras foram definidas de acordo com diagnóstico primário e/ou secundário de pancreatite e/ou diabetes, codificados de acordo com o CDI-9-MC. A prevalência de hospitalizações é expressa em percentagens e o teste χ^2 foi utilizado para análise inferencial, com nível de significância para $\alpha = 0,05$.

Resultados: A prevalência de pancreatite foi superior em diabéticos [1,06% (10.098)] vs população geral [0,65% (5.876), $p < 0,001$]. Verificou-se que desde 2001 a prevalência de pancreatite foi consecutivamente superior nos diabéticos, comparativamente à população geral. Não se observaram diferenças na prevalência de pancreatite relativamente ao tipo de DM (DM1 vs DM2). A mortalidade por pancreatite foi superior nos diabéticos vs

população geral [(2,91% vs 2,74%; $p = 0,005$)]. Nos doentes com pancreatite a prevalência de dislipidemia (22,68 vs 7,56%, $p < 0,001$), hipertensão (43,26 vs 17,46%; $p < 0,001$) e obesidade (7,19 vs 3,15%; $p < 0,001$) foram superiores nos diabéticos vs população geral. No entanto, não foram encontradas diferenças quanto ao abuso de álcool.



Conclusão: A prevalência de hospitalizações por pancreatite foi superior em diabéticos comparativamente à população geral, tendo aumentado de forma significativa nesses últimos 12 anos. Realça-se ainda o facto de esses doentes diabéticos internados por pancreatite apresentarem maior frequência de obesidade, hipertensão e dislipidemia.

CO36. FEOCROMOCITOMA NORMOTENSIVO DE APRESENTAÇÃO CRÍTICA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Espírito Santo¹, L. Matos¹, T. Sabino¹, P. Tavares², J.M. Coutinho², A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Serviço de Cirurgia. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: O feocromocitoma é uma entidade rara de apresentação clínica variável manifestando-se classicamente por hipertensão arterial associada à tríade cefaleias, palpitações e diaforese. Não existe no entanto, correlação entre os níveis de catecolaminas circulantes e os níveis tensionais, com normotensão evidenciada em 10% dos casos.

Caso clínico: Mulher, 40 anos, observada no serviço de urgência a 17/05/2013 por dispneia e secreções hemoptóicas na sequência de massagem abdominal. À entrada consciente e colaborante, TA: 88/50 mmHg, FC 129 bpm, taquipneica, fevres bilaterais na auscultação, Troponina 0,16 ng/ml [$< 0,06$]. ECG: ritmo sinusal, infra ST V4-V6; Ecocardiograma: dilatação biventricular com má função sistólica. Admitida insuficiência respiratória aguda e cardiomiopatia, com deterioração progressiva e necessidade de ventilação mecânica e suporte dopaminérgico; perfil normo/hipotensivo. A AngioTC-Tórax revelou extenso infiltrado bilateral alveolar e massa supra-renal esquerda, confirmando-se em internamento na RM-abdominal volumosa lesão expansiva suprarrenal esquerda com 5 cm diâmetro com aspetos quísticos/necróticos internos. Dos antecedentes a referir episódios de taquicardia paroxística e palidez facial sem fator desencadeante com normotensão documentada; e miocardite

gravídica às 25 semanas de gestação em 2007, diagnosticada após episódio inaugural de edema pulmonar agudo. Doseamentos urinários de Normetanefrinas 1462 µg/dia [162-527], Metanefrinas 6.116 µg/dia [64-302], Dopamina 434 µg/dia [6,5-498], Noradrenalina 93,7 µg/dia [12,1-85,5], Adrenalina 159,80 µg/dia [1,7-22,4], Ácido Vanilmandélico 13,6 mg/dia [1,8-6,7]. Cintigrafia ¹²³I-MIBG com hiperfixação supra-renal esquerda. Iniciou fenoxibenzamina e foi submetida a suprenalectomia esquerda laparoscópica. Diagnóstico histológico de feocromocitoma com positividade para cromogranina, sinaptofisina e PAS 100. Normalização analítica pós-cirúrgica. Estudo genético: sem mutações germinais em *SDHD*, *SDHB* e *TMEM127*, restante análise em curso.

Discussão: Um elevado índice de suspeição é fundamental para o diagnóstico de feocromocitoma e neste caso poderia ter permitido um diagnóstico mais precoce. Como ilustrado, a hipertensão arterial nem sempre está presente. A cardiomiopatia constitui uma complicação rara e é excepcionalmente a manifestação inicial de feocromocitoma.

CO37. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTO-IMUNE NUMA COORTE DE DOENTES COM INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL PRIMÁRIA

S. Gouveia, C. Ribeiro, J. Saraiva, C. Moreno, D. Guelho, L.M. Cardoso, N. Vicente, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HUC-CHUC, EPE.

Introdução: Cerca de 40 a 50% dos indivíduos com doença de Addison (DA) auto-imune desenvolvem uma forma de síndrome poliglandular auto-imune (SPGA).

Objetivo: Caracterizar uma população com DA e determinar a prevalência de outros distúrbios auto-ímunes que contribuísem para o diagnóstico de SPGA.

Métodos: Foram estudados os doentes com DA presentemente em seguimento no nosso Serviço, excluindo-se causas iatrogénicas. Os doentes incluídos foram caracterizados relativamente ao género, idade, duração da doença, etiologia e antecedentes familiares de DA. Efetuou-se a pesquisa de autoanticorpos específicos de doença de Addison, diabetes mellitus tipo 1, gastrite, tiroidite e doença celíaca em doentes com DA de etiologia indeterminada. Perante títulos positivos dos supracitados autoanticorpos, procedia-se à avaliação de disfunção associada.

Resultados: Foram incluídos trinta doentes (63,3% mulheres). Idade média-46,9 ± 15,9; duração da doença-19,9 ± 12,1; história familiar positiva de DA-23,3%. Relativamente à etiologia: 63,3% (n = 19) auto-imune, 20% (n = 6) hiperplasia congénita da supra-renal, 6,7%(n = 2) adrenoleucodistrofia ligada ao X, 3,3% (n = 1) tuberculose, 3,3% (n = 1) síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidicos e 3,3% (n = 1) indeterminada. Dos doentes com DA auto-imune, 31,25% apresentavam no mínimo um autoanticorpo específico para a diabetes (40% com diagnóstico prévio de diabetes) e 42,1% marcadores de gastrite auto-imune (62,5% com hipergastrinemia, 25% com deficiência de ferro e 12,5% com anemia). Anticorpos anti-tiroideus presentes em 63,2% dos doentes; 75% com disfunção tiroideia concomitante (hipotireoidismo em 88,9%). Nenhum elemento da amostra apresentava marcadores de doença celíaca. O diagnóstico de SPGA foi confirmado em 73,7% doentes (85,7% tipo 2 e 14,3% tipo 4).

Conclusão: A etiologia mais comum de DA foi a auto-imune. Neste subgrupo as entidades auto-ímunes mais frequentemente associadas foram a tiroidite (63,2%) e gastrite (42,1%). O diagnóstico precoce de outros componentes da SPGA vai permitir individualizar o tratamento e seguimento do doente. Parece-nos portanto aconselhável a realização de rastreio seriado de SPGA em doentes com DA auto-imune.

CO38. CARCINOMA DA SUPRARRENAL: CASUÍSTICA DO IPOLFG

J. Simões Pereira, D. Macedo, H. Vilar, M.C. Pereira, V. Leite, M.J. Bugalho

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Introdução: O Carcinoma da Suprarrenal (CSR) é raro e agressivo. Pretendeu-se caracterizar a nossa amostra e analisar a evolução clínica.

Métodos: Revisão dos processos de 27 doentes com histologia de CSR operados e/ou seguidos no IPOLFG entre 1997-2013.

Resultados: Idade média ao diagnóstico: 46 ± 19 anos; 70,4% mulheres; *follow-up* mediano: 35 meses. Secreção hormonal: glucocorticoides 33,3%, androgénios 14,8%, glucocorticoides + androgénios 11,1%; não funcionantes 22,2%; perfil de secreção desconhecido 18,5%. Incidentaloma em 22,2%; principal queixa nos sintomáticos: hirsutismo. Hipertensão arterial em 37%, diabetes secundária em 3,7%; feocromocitoma excluído em 44,4%. Dos 25 doentes submetidos a cirurgia, 60% realizaram suprenalectomia, 24% suprenalectomia + nefrectomia, 12% ressecção em bloco (4% procedimento desconhecido). Apenas 12% realizaram linfadenectomia. Ressecção R0 em 40%, R1 em 12%, R2 em 8% e Rx em 40%. Tamanho médio do tumor: 12 ± 4,2 cm. Ao diagnóstico, 55,6% apresentavam doença confinada à suprarrenal, 18,5% invasão local, 7% invasão de órgãos adjacentes e 18,5% metastização distante. No pós-operatório, 24% evidenciaram insuficiência suprarrenal (ISR). Durante o *follow-up*, comparativamente com outros exames de imagem, a PET-FDG antecipou recidiva em 4/10 doentes, confirmou as imagens obtidas por métodos convencionais em 5/10 e em 1/10 o resultado revelou-se falso-negativo. Fizeram mitotano 74% dos doentes e destes, 35% atingiram níveis terapêuticos (dose cumulativa mediana: 770,5 g). O principal feito adverso foi a ISR iatrogénica. Quimioterapia: 33,3% (esquemas mais utilizados: estreptomina e doxorubicina + etoposido + cisplatina). Radioterapia: 41% (36,4% paliativa, 63,6% adjuvante). A terapêutica combinada mitotano + quimioterapia foi usada em 18,5% dos doentes. Actualmente, 22,2% vivos sem doença, 14,8% com metastização à distância; 14,8% perdidos para *follow-up*; 48,1% falecidos por CSR. Sobrevivência mediana: 106 meses; 64,5% aos 5 anos; sobrevivência livre de doença mediana: 28 meses.

Conclusão: A inexistência de uma terapêutica médica, reconhecidamente eficaz, reforça a necessidade de melhorar o estadiamento pré-operatório e definir protocolos cirúrgicos. A utilização do mitotano requer monitorização apertada.

CO39. ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIMENSÃO DOS FEOCROMOCITOMAS/PARAGANGLIOMAS E OS DOSEAMENTOS DE METANEFRINAS E CATECOLAMINAS

H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, T. Nunes da Silva, A. Vellozo, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta. EPE.

Introdução: Feocromocitomas (FEO) e Paragangliomas (PGL) são tumores neuroendócrinos raros, secretores de catecolaminas. Alguns estudos indicaram existir relação linear positiva entre a sua dimensão e os doseamentos de metanefrinas, o mesmo não acontecendo para os valores de catecolaminas.

Objetivo: Revisão dos casos de FEO e PGL do Hospital Garcia de Orta. Estudo da associação entre a dimensão tumoral e os doseamentos de metanefrinas e catecolaminas totais urinárias.

Métodos: Estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos dos doentes com esses diagnósticos, seguidos em consulta externa entre 1992 e 2013. A análise estatística foi efectuada através de regressão linear simples utilizando SPSS 20.

Resultados: Identificaram-se 23 doentes, 10 do sexo feminino (43,5%) e 13 do masculino (56,5%). Dezoito casos (78,3%) apresentavam FEO unilateral, 3 (13%) FEO bilateral e 2 (8,7%) PGL. Foram identificadas as seguintes síndromes genéticas: neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (3 doentes), neurofibromatose tipo 1 (2 doentes) e paraganglioma familiar tipo 4 (1 doente). Durante o seguimento pós-cirurgia observou-se recorrência local em 2 casos. Metastização ocorreu em outros 3 indivíduos, que mantiveram evidência bioquímica e imagiológica da doença apesar de terapêutica adicional. Observou-se relação linear positiva forte entre a dimensão tumoral e os doseamentos de metanefrinas totais urinárias ($r = 0,72$; $p = 0,004$). Não se obteve relação linear entre a dimensão e os valores de catecolaminas totais urinárias ($r = 0,5$; $p = 0,171$).

Conclusão: Este trabalho sugere que quanto maior o tamanho dos FEO e PGL, mais elevados serão os doseamentos de metanefrinas; não foi demonstrada associação com as catecolaminas. Estas diferenças poderão estar relacionadas com o facto da secreção de catecolaminas ser intermitente e da formação de metanefrinas ser um processo mais contínuo.

CO40. FEOCROMOCITOMA MALIGNO: METASTIZAÇÃO 18 ANOS APÓS. IMPORTÂNCIA DO SEGUIMENTO PROLONGADO

J. Saraiva¹, I. Paiva¹, L. Gomes¹, S. Gouveia¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, G. Costa², M. Mosteiro³, G. Costa⁴, J. Casanova⁵, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Serviço de Radioterapia; ⁴Serviço de Medicina Nuclear; ⁵Serviço de Ortopedia. Hospitais da Universidade de Coimbra-CHUC. EPE. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Introdução: Os feocromocitomas malignos são raros. A metastização pode ocorrer na altura do diagnóstico ou vários anos depois. A terapêutica é paliativa e o prognóstico desfavorável.

Caso clínico: Mulher, 66 anos, antecedentes de suprarrenalectomia esquerda em 1992 por feocromocitoma. Nos últimos 10 anos referia quadro de dorsalgias associadas a picos hipertensivos e taquicardia. Em 04/2010 realizou RM da coluna dorsal que revelou fractura patológica de D10, compatível com metástase óssea, com compressão medular moderada. MIBG-SPECT/TC mostrou hipercaptação em D10. Biopsia óssea: lesão com imunorreactividade para marcadores neuroendócrinos. Internada no serviço de Endocrinologia em 08/2010. Analiticamente: cromogranina A 112 ng/mL (19-98), metanefrinas urinárias 219 µg/24h (25-312), ácido vanilmandélico 2,45 mg/24h (< 15), ácido 5-hidroxiindolacético 5,64 mg/24h (2-6). Iniciou fenoxibenzamina, com titulação progressiva até 10 mg 2id. Em 09/2010 submetida a radioterapia da lesão (dose total 30Gy). Sem registo de efeitos adversos, mas apenas com discreta melhoria sintomática. Na reavaliação a doente não apresentava défices neurológicos. TC de controlo revelou estabilidade da lesão. Analiticamente: cromogranina A 7,8 nmol/L (< 6); metanefrinas urinárias normais. Em 03/2011 submetido a terapêutica com 200 mCi de MIBG-131I. O MIBG-SPECT/TC de controlo mostrou lesão com actividade semelhante associado a foco de hipercaptação no segmento VI hepático. A TC abdominal não mostrou alterações. Após realização de cifoplastia de D10 em 06/2011 a doente melhorou francamente realizando as actividades da vida diária sem limitações. Na última avaliação mantinha terapêutica com fenoxibenzamina, analiticamente cromogranina 15 nmol/L, metanefrinas e ácido vanilmandélico negativos. O MIBG-SPECT/TC (07/2013) mostrou

menor intensidade da captação em D10, mantendo foco de hipercaptação hepático. O estudo genético foi negativo.

Discussão: Este caso ilustra a importância da individualização do tratamento e a necessidade de várias modalidades terapêuticas (radioterapia, MIBG e cifoplastia) para reduzir a dor e estabilizar a lesão vertebral secundária. O diagnóstico de metástase 18 anos após a intervenção inicial sublinha a necessidade de um seguimento prolongado.

CO41. IMPACTO DA REMISSÃO DA DOENÇA DE CUSHING NAS COMORBILIDADES ASSOCIADAS À DOENÇA – ESTUDO RETROSPECTIVO EM DOENTES SEGUIDOS EM CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGIA

V. Fernandes¹, M.J. Santos¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia;

³Consulta Grupo Hipófise. Hospital de Braga.

Introdução: A Doença de Cushing (DC) associa-se a comorbilidades com um importante impacto na qualidade de vida. Contudo, falta esclarecer se a remissão da doença condiciona reversão completa destas comorbilidades.

Objetivo: Avaliar a evolução das comorbilidades associadas à DC, após a sua remissão.

Métodos: Efectuou-se um estudo observacional, analítico e retrospectivo dos doentes com DC em remissão, seguidos em consulta externa de Endocrinologia do Hospital de Braga. Foram colhidos dados clínicos relativos ao momento do diagnóstico (doença activa) e 1 ano após cirurgia/radioterapia (remissão).

Resultados: Dos 18 doentes incluídos, 77,8% eram mulheres e a idade média ao diagnóstico foi de $39,6 \pm 15,1$ anos. Dezassete doentes (94,4%) entraram em remissão após cirurgia e 1 (5,6%) necessitou de tratamento adjuvante com radioterapia. Ao diagnóstico, 12 doentes tinham HTA, 3 DM2, 6 dislipidemia e 7 estavam medicados com psicofármacos. Após 1 ano de remissão, verificou-se uma reversão significativa da HTA ($66,7\%$ vs $22,2\%$, $p = 0,008$), não ocorrendo o mesmo nos casos de DM2 e dislipidemia. Constatou-se uma diminuição, embora não significativa, do número de doentes medicados com psicofármacos ($38,9\%$ vs $16,7\%$, $p = 0,219$). Onze doentes (61,1%) realizaram osteodensitometria inicial, manifestando 2 osteoporose e 4 osteopenia. Na reavaliação, os doentes com osteoporose normalizaram e nos 2 casos de osteopenia reavaliados, um recuperou. A remissão da DC associou-se a uma diminuição significativa do peso médio dos doentes ($75,4 \pm 13,3$ Kg vs $67,3 \pm 10,2$ Kg, $p < 0,001$), bem como do IMC ($29,0 \pm 4,7$ Kg/m² vs $25,8 \pm 3,3$ Kg/m², $p = 0,001$). Desta análise, excluiu-se um doente em idade pediátrica com IMC inicial $31,3$ Kg/m² e pós remissão $29,1$ Kg/m². Apesar do referido, 4 doentes (22,2%) mantiveram obesidade e 6 (33,3%) excesso ponderal.

Conclusão: Após um ano de remissão da DC, verificaram-se melhorias significativas na HTA e obesidade/excesso ponderal. Nas restantes comorbilidades houve também melhoria, embora sem significância estatística. Destaca-se, assim, a necessidade de manter vigilância e reavaliação a longo prazo destas alterações.

CO42. SEGURANÇA DA METFORMINA NA DIABETES GESTACIONAL

P. Marques¹, R. Carvalho², L. Pinto³, B. Parreira², S. Guerra²

¹Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia

de Lisboa Francisco Gentil. ²Serviço de Endocrinologia;

³Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Introdução: O uso da metformina na gravidez é ainda controverso, apesar da evidência crescente relativamente à segurança e eficácia da metformina. O objetivo deste estudo é avaliar a segurança

materno-fetal da utilização da metformina na diabetes gestacional (DG).

Métodos: Revisão dos processos clínicos de grávidas com DG acompanhadas na consulta de Endocrinologia do Hospital Santa Maria entre 2011-2012. A amostra foi dividida em grupos em função do tratamento efetuado na gravidez: metformina (n = 32), insulina (n = 33) ou somente dieta (n = 121) e procedeu-se a uma análise comparativa relativamente a complicações maternas e neonatais.

Resultados: Das 186 grávidas com DG incluídas, 32 (17,2%) foram expostas à metformina durante a gravidez. A análise comparativa das DG expostas à metformina vs controladas com dieta não detetou diferenças estatisticamente significativas relativamente às taxas de pré-eclâmpsia, abortamento, cesarianas, prematuridade, macrossomia, recém-nascidos (RN) grandes ou pequenos para a idade gestacional, malformações, traumatismos do RN, índices Apgar do RN ou internamentos em Unidade de Cuidados Intensivos. Similarmente, não foram detetadas diferenças entre os grupos das DG expostas à metformina vs insulinotratadas em relação aos parâmetros referidos. Embora o índice de massa corporal e a HbA1C iniciais fossem superiores nas DG sob metformina, verificou-se neste grupo, uma menor propensão para obter RN grandes para a idade gestacional quando comparada com as DG sob dieta (3,1 vs 7,6%; OR = 0,39 [0,05-3,23]; p = 0,386) ou com as DG sob insulina (3,1 vs 9,1%; OR = 0,32 [0,03-3,28]; p = 0,339) e menor taxa de prematuridade (OR = 0,67 [0,18-2,44] e OR = 0,58 [0,13-2,66], respetivamente). Não se registaram abortamentos ou mortes perinatais nas DG expostas à metformina. Das DG sob metformina, 31,3% (10/32) necessitaram de insulina adicional.

Conclusão: A metformina surge como uma alternativa segura na DG, isolada ou concomitantemente com insulina. A exposição à metformina durante a DG não foi associada a maior risco de complicações maternas ou neonatais quando comparada com os regimes terapêuticos com insulina ou dieta.

CO43. ADRENAL STEROIDOGENESIS AND HIGH BLOOD PRESSURE

J.M. Martins, S. do Vale, A.F. Martins, A.R. Gomes

Endocrine Department, Santa Maria Hospital and Lisbon Medical School.

Introduction: Adrenal glands play a major role in the control of blood pressure accounting for most cases of secondary High Blood Pressure (HBP). In consecutive patients with inappropriate or recent onset HBP, we tested adrenal steroidogenesis and the mineralocorticoid response to the adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Methods: We used a specific protocol for the evaluation of 100 consecutive patients with inappropriate or recent onset HBP. Standard methods were used to confirm HBP including 24h ambulatory blood pressure measurement (24HBP) and to diagnose secondary forms of HBP, namely primary hyperaldosteronism (PA) and pheochromocytoma. In addition we tested adrenal steroidogenesis with the common cosyntropin test, modified to include the simultaneous measurement of renin and aldosterone besides 17-hydroxyprogesterone (17OHP) and 11-deoxycortisol (S).

Results: Secondary forms of HBP were diagnosed in 32 patients, including 14 patients with PA (14%) and 10 patients with pheochromocytoma (10%). Mild defects of the 21-hydroxylase and 11-hydroxylase enzymes were common (42%). ACTH-dependent aldosterone secretion was found in most patients (57%) and characteristically in those with mild defects of adrenal steroidogenesis (> 60%) and PA (> 75%).

Conclusion: Mild defects of adrenal steroidogenesis are common in patients with HBP, occurring in almost half of the patients. In

those patients as well as in patients with PA, aldosterone secretion is strongly dependent on ACTH. These abnormalities may be relevant to the pathogenesis of HBP.

CO44. AUTOIMUNIDADE E FUNÇÃO TIROIDEIA DE GRÁVIDAS COM TIROIDITE DE HASHIMOTO E FUNÇÃO TIROIDEIA DO RECÉM-NASCIDO – QUAL A RELAÇÃO?

A.R. Caldas¹, J. Vilaverde¹, C. Pinto², M.J. Carinhas², J. Gonçalves², C. Godinho³, C. Carvalho³, J. Soares¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Obstetria; ³Serviço de Neonatologia. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A principal causa de hipotireoidismo materno gestacional é a tiroidite de Hashimoto (TH). O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a autoimunidade e função tiroideia materna gestacional destas mulheres e a autoimunidade e função tiroideia dos respectivos RN.

Métodos: Avaliamos retrospectivamente 68 grávidas com TH seguidas na consulta de Patologia Endócrina na Gravidez entre Março 2009 e Janeiro 2013. Analisamos os valores de TSH, T4 livre (T4L), T4 total (T4T), anticorpos anti-TPO e anti-TG em cada trimestre e no primeiro mês do RN. Para RN com mais de 2 semanas consideramos TSH 1,7-9,1 µUI/mL como intervalo de referência.

Resultados: Das 68 grávidas (idade média 31 ± 6 anos), 26 (38,2%) apresentaram títulos positivos de anti-TPO ou anti-TG em pelo menos um trimestre. Não encontramos diferenças significativas na função tiroideia dos RN entre as grávidas com anticorpos positivos e negativos. Das grávidas com anticorpos positivos houve apenas dois RN (7,7%) que apresentaram a mesma positividade. Nestes, o hipotireoidismo materno foi apenas detectado no 2º trimestre, e o título de anticorpos foi positivo durante toda a gravidez; em reavaliação analítica no 2º mês de vida, os títulos negativaram nos dois casos, sempre com TSH e T4L dentro dos limites da normalidade. Encontramos uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a TSH do 1º trimestre gestacional e a TSH do RN (r = 0,24, p < 0,05). Houve apenas dois RN (2,9%) com mais de duas semanas que apresentaram TSH > 10 µUI/mL; este valor normalizou ao 2º mês de vida sem necessidade de seguimento ou suplementação. Em ambos a TSH materna do 1º trimestre era > 8µUI/mL, com normalização nos trimestres seguintes.

Conclusão: A tiroidite auto-imune materna associa-se esporadicamente a casos de hipotireoidismo neonatal transitório. No entanto, os casos observados parecem ligeiros e revertem em poucas semanas, pelo que a monitorização da função tiroideia e anticorpos nestes RN poderá ser discutível.

CO45. DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) AND DEHYDROEPIANDROSTERONE-SULPHATE (DHEAS) RELATIONS TO NEGATIVE EMOTIONAL CONTEXT – A BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL APPROACH

S. do Vale¹⁻⁴, L. Selinger^{1,2}, J.M. Martins^{3,4}, A. Coelho Gomes⁴, M. Bicho⁵, I. do Carmo⁴, C. Escera^{1,2}

¹Institute for Brain, Cognition and Behavior (IR3C); ²Cognitive Neuroscience Research Group. Psychiatry and Clinical Psychobiology Department. University of Barcelona. Spain. ³Endocrinology University Clinic; ⁴Metabolism and Endocrinology Center. Genetics Laboratory. Lisbon Medical School. University of Lisbon.

⁴Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department. Santa Maria University Hospital. Lisbon.

Introduction: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS) may have mood enhancement effects: higher DHEAS concentrations and DHEA/cortisol ratio have

been related to lower depression scores and controlled trials of DHEA administration have reported significant antidepressant effects (for a review see Maninger et al., 2009). We explored DHEAS and DHEA/cortisol relation to distraction and negative emotional context at the performance and brain levels.

Methods: We recorded the electroencephalogram of 24 young women while performing a visual task under neutral or negative emotional context in an audio-visual oddball paradigm. Salivary DHEA, DHEAS and cortisol were measured both before each task and at 30 and 60 min.

Results: Under negative emotional context, higher DHEA/cortisol (partial $r = -0.634$, $p = 0.002$) and DHEAS/DHEA ratios (partial $r = -0.635$, $p = 0.002$) were related to shorter visual P300 latencies while lower cortisol ($r = +0.548$, $p = 0.025$) and higher DHEAS/DHEA ratio ($r = -0.550$, $p = 0.009$) was related to reduced visual P300 amplitude. Performance results also showed that in a negative emotional context and under distraction by novel sounds, higher baseline DHEA levels were related to shorter response times ($r = -0.473$, $p = 0.020$).

Conclusion: These results suggest that DHEA and/or DHEAS may be related to less processing of the negative information and faster brain responses while cortisol may have opposite effects. In particular, higher DHEA/cortisol and DHEAS/DHEA ratios were related to faster brain responses suggesting less distraction by emotion and higher DHEAS/DHEA ratio was related to reduced processing of the negative context which may eventually constitute a protective mechanism against depressive states.

CO46. PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM DOENTES SOB TERAPÊUTICA COM LEVOTIROXINA

R. Fonseca, J. Sequeira Duarte, F. Serra, C. Moniz, R. Ferreira, M. Oliveira, A. Saraiva

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental.

Introdução e objectivo: O excesso de hormonas tiroideias está associado a um aumento do turnover ósseo e pode representar uma causa secundária de Osteoporose. Este trabalho pretende avaliar a distribuição da densidade mineral óssea (BMD) nos doentes sob levotiroxina, o impacto da etiologia e o controlo/supressão da TSH nesses doentes.

Métodos: Análise retrospectiva de todas as densitometrias ósseas requisitadas pelo serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, entre 2010 e 2013; pesquisa dos doentes sob Levotiroxina com base na prescrição electrónica. Foram recolhidos os dados dos processos clínicos relativos ao diagnóstico, duração terapêutica e avaliações analíticas prévias. Foram aplicados métodos de estatística descritiva, teste-t-Student em variáveis contínuas e qui-quadrado em variáveis categoriais.

Resultados: Foram realizadas no total 114 densitometrias em doentes sob Levotiroxina. A idade média da população foi de 60,1 anos (24-84), com predominância do sexo feminino 93,8% e de excesso de peso (IMC médio de 27). A densidade mineral óssea (BMD) média na coluna lombar (L2-L4) foi de 0,899 g/cm², com um T-score médio de -1,5, representando 46% dos resultados osteopénia e 21,2% osteoporose de acordo com os critérios da OMS. Relativamente ao cólo do fémur, o BMD e o T-score médio foram respectivamente de 0,716 g/cm² e -1,2, representando 39,8% osteopénia e 15% de osteoporose. Relativamente à etiologia, há um predomínio de hipotireoidismo 74,3% (62% pós-cirúrgico; 24,6% por tireoidite; 0,2% pós iodo131), 16,8% por hipopituitarismo e 4,4% com terapêutica supressiva por Carcinoma Papilar. Excluindo os casos de hipopituitarismo, o valor médio de TSH é de 2,21 mUI/L, com 14,8% com valores inferiores a 0,5. A dose média de Levotiroxina

foi de 96,6 µg (25-200). Factores de risco concomitantes foram identificados em outras causas secundárias de osteoporose em 26,5% dos casos.

Conclusão: os doentes com terapêutica com levotiroxina são um grupo heterogéneo, com diversas patologias concomitantes, existindo uma prevalência elevada de osteopénia e osteoporose, sendo a razão provavelmente multifactorial.

CO47. CARACTERIZAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE OBSERVADOS NO SERVIÇO DE URGÊNCIA DE UM HOSPITAL CENTRAL

C. Esteves, C. Neves, R. Baldaia, J.J. Sá, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Urgência. Centro Hospitalar São João.

Introdução: A hipoglicemia é uma das principais limitações ao bom controlo da diabetes mellitus. A sua incidência tem vindo a aumentar com a intensificação da terapêutica antidiabética na prevenção das complicações crónicas da diabetes. Em Portugal há poucos estudos sobre a hipoglicemia no contexto de urgência. **Objetivo:** Caracterizar os episódios e os doentes que recorrem ao Serviço de Urgência (SU) por hipoglicemia grave.

Métodos: Foram recolhidos os episódios de hipoglicemia observados no SU de um hospital central entre 1 de janeiro e 31 de março de 2010, e registados dados demográficos e clínicos dos doentes e o destino após alta.

Resultados: Registaram-se 61 casos de hipoglicemia grave - 0,16% do total de episódios de SU com codificação associada. A glicemia média à chegada ao SU foi 103,3 ± 80,52 mg/dL (excluindo 1 episódio com Low). Em 30 episódios (49,2%), os doentes chegaram ao SU em hipoglicemia (1 Low; média 44,0 ± 16,38 mg/dL). Dois episódios representaram recorrência da hipoglicemia em dois doentes. Dos 59 doentes observados, 28 (47,5%) eram homens e 31 (52,5%) mulheres, e a média de idades dos doentes observados foi de 68,0 ± 15,26 anos. Cinco (8,5%) doentes eram diabéticos tipo 1, quarenta e oito (81,4%) diabéticos tipo 2 e 6 (10,2%) diabéticos de outros tipos. Relativamente à terapêutica antidiabética, vinte e um (35,2%) doentes encontravam-se medicados apenas com antidiabéticos orais, trinta (50,8%) apenas com insulina e 8 (13,6%) com associação de antidiabéticos orais e insulina. Dezanove (31,1%) doentes foram internados. Do total de doentes observados, dezassete (28,8%) faleceram, em média 13 meses após o episódio.

Conclusão: Entre os doentes observados no SU há maior prevalência de diabéticos tipo 2, idosos e insulino-tratados. São necessárias intervenções preventivas da hipoglicemia em indivíduos de risco. Dadas as falhas identificadas, é necessário dotar a emergência pré-hospitalar de mais meios para o tratamento adequado destes episódios.

CO48. ATYPICAL PRESENTATION OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA WITH A NEW RET GENE MUTATION

A.F. Martins^{1,2}, J.M. Martins^{1,2}, S. do Vale^{1,2}, A.R. Gomes^{1,2}, G. Miltenberger-Miltenyi^{2,3}

¹Endocrine Department. Santa Maria Hospital. ²Lisbon Medical School. ³Genomed, Molecular Medicine Institute. Lisbon.

Introduction: Several forms of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) are increasingly recognized dependent on distinct genetic abnormalities, most commonly involving RET and MENIN genes.

Case report: The index case is JFC born at 1949, a female patient aged 44, presenting with paroxysmal high blood pressure. Diagnostic evaluation indicated a right pheochromocytoma and adrenalectomy was performed. Genetic testing for RET and SHD mutations was negative. At age 53 because of a left pheochromocytoma, adrenalectomy was performed. At age 55 liver and paravertebral metastasis were found and treated with ¹³¹I-MIBG (total dose of 800 mCi). Repeated genetic testing revealed two mutations: one in exon 8 (c.1591T > C) (p.Cys531Arg) – not previously described, unknown significance – and the other in exon 14 (c.2393-68A > G) – already reported nonpathogenic. MFM sister of the index case, born at 1943 presented at age 50, with clinical, analytical and imagiologic evidence for a left pheochromocytoma. Left adrenalectomy was performed. At age 64 a right pheochromocytoma was found. Because of increased serum calcitonin levels, adrenalectomy and total thyroidectomy were performed; a medullary thyroid carcinoma (MTC) was found. Genetic testing revealed the same abnormalities as for the index case. Four other sisters and three nephews remain clinically and biochemically free of disease. Genetic testing is pending.

Discussion: These cases are reminiscent of MEN2A, but with some unusual features. 1) MTC usually the first and easiest manifestation to diagnosis was only present in one family member. 2) bilateral pheochromocytoma with malignant features in one family member, is less common; 3) no evidence for Primary Hyperparathyroidism was found in any member. All these unusual features may depend on the new mutation found in exon 8 of the RET gene whose significance is unknown or of the association of that mutation with the other one in exon 14, previously considered nonpathogenic.

CO49. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ONCOGÊNICO DE DUAS NOVAS VARIANTES GERMINAIS DO GENE RET ASSOCIADAS A CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE

A.L. Silva¹, F. Carmo¹, M.M. Moura¹, R. Domingues¹, C. Espadilha¹, V. Leite¹⁻³, B. Cavaco¹, M.J. Bugalho¹⁻³

¹Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular. ²Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE. ³Clínica Universitária de Endocrinologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.

Introdução: Mutações germinais ativadoras no proto-oncogene RET estão na origem de cerca de 95% das formas familiares de Carcinoma Medular da Tiróide (CMT), que correspondem a cerca de 25% dos casos. A pesquisa de mutações germinais neste gene é importante para o reconhecimento das formas hereditárias de CMT e ulterior rastreio de familiares em risco que poderão beneficiar de uma intervenção clínica precoce. Para a maioria das mutações identificadas no gene RET a associação genótipo-fenótipo encontra-se bem estabelecida, o que permite a estratificação do risco. A identificação de novas variantes, nos casos index, obriga à realização de estudos funcionais para atribuição do potencial transformante, antes de iniciar o rastreio dos familiares.

Objetivo: Avaliar o potencial oncogénico de duas novas variantes germinais do proto-oncogene RET identificadas em dois casos de CMT de manifestação tardia. Estas variantes correspondem a alterações missense nos codões 515 e 636 (p.C515W e p.T636M localizadas, respetivamente, nos exões 8 e 11), que resultam em substituições de aminoácidos na região extracelular do recetor tirosina-cinase, RET.

Métodos: O potencial transformante das novas variantes do gene RET foi avaliado através de ensaios funcionais in vitro, que incluíram ensaios de formação de focos oncogénicos, migração, crescimento e ciclo celular.

Resultados: Observou-se que a expressão exógena em células não transformadas (fibroblastos NIH 3T3) das novas variantes do RET p.C515T e p.T636M, comparativamente ao RET selvagem, induz a perda de inibição por contacto e o aumento do crescimento, proliferação e migração celular, o que reflete o potencial transformante destas variantes. Este foi, no entanto, inferior ao observado para a mutação do RET p.C634R, utilizada como controlo positivo neste estudo.

Conclusão: As novas variantes, reportadas aqui pela primeira vez, parecem apresentar um baixo potencial oncogénico, o que é consistente com a manifestação tardia e fenótipo pouco agressivo, observados nos doentes portadores das variantes em estudo. A caracterização destas variantes contribui para a otimização do diagnóstico e aconselhamento clínico de CMT hereditário.

CO50. NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS GASTROENTEROPANCREÁTICAS: EXPERIÊNCIA DO IPOP-FG

J. Couto¹, A.P. Santos¹, R.G. Martins¹, L. Violante², L.P. Afonso³, L. Antunes⁴, C. Sanches⁵, I. Azevedo⁶, I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia. ²Serviço de Medicina Nuclear.

³Serviço de Anatomia Patológica. ⁴Serviço de Epidemiologia.

⁵Serviço de Cirurgia Oncológica. ⁶Serviço de Oncologia Médica. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil.

Introdução: As neoplasias neuroendócrinas gastroenteropancreáticas (NNE-GEPS) constituem um grupo heterogéneo de tumores que resultam da transformação neoplásica das células neuroendócrinas do tubo digestivo. Embora raras, têm-se verificado um aumento exponencial da sua incidência (cerca de 500%) nas últimas três décadas.

Métodos: Estudo retrospectivo, através da consulta do processo clínico de todos os doentes com NNE-GEPS admitidos entre 2008 e 2011. Foram analisados fatores demográficos, localização do primário, classificação OMS, estadiamento, hipersecreção hormonal e sobrevida. Análise estatística com SPSS, v.17.0. Sobrevida calculada utilizando o método Kaplan-Meier.

Resultados: Foram identificados 105 doentes, 56 do sexo masculino e 48 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 19 e 90 anos (med. 59,6 ± 13,4 anos). Quanto à localização, 65% eram gastrointestinais (32% gástricos, 31% jejuno-íleo, 15% reto, 7% duodeno, 6% cólon, 4% apêndice, 4% outras localizações), 27% pancreáticos, 8% com primário desconhecido. Foram classificados (OMS2010) como NETG1, NETG2 e NEC, respetivamente, 54%, 34% e 12% dos doentes. Em relação ao estadiamento (ENETS, AJCC/UICC): 30% classificados como estágio (E) I, 6% como EII, 12% como EIII e 52% como EIV. Na maioria dos casos não havia evidência de hipersecreção hormonal (69%). Dos tumores funcionantes (31%), 75% tinham origem gastrointestinal e 25% origem pancreática (1 gastrinoma, 2 glucagonomas e 4 produtores de serotonina). A sobrevida global aos 5 anos foi de 71%, dependendo sobretudo da classificação OMS (p < 0,0001), localização da neoplasia (p = 0,007) e presença de metastização à distância (p < 0,0001).

Conclusão: Comparativamente aos anos anteriores (1986-2008), verificou-se um aumento do número de doentes referenciados com diagnóstico de NNE, assim como um aumento da sobrevida global aos 5 anos (50,7% na série prévia). Por ser uma instituição oncológica, são referenciados casos mais graves, o que condicionará a interpretação sobrevida global obtida. Foi constatada uma diminuição dos casos de tumor primário desconhecido (12,6% vs 8%), provavelmente relacionado com as novas modalidades diagnósticas disponíveis, como a PET/CT com ⁶⁸Ga-DOTANOC.

CO51. GLUCAGONOMAS – CASUÍSTICA DO IPO DO PORTO

S. Belo, J. Couto, R. Martins, A.P. Santos, M.J. Sousa, L. Violante, C. Sanches, I. Azevedo, I. Torres

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Serviço de Endocrinologia; Serviço de Radiologia de Intervenção; Serviço de Medicina Nuclear; Serviço de Oncologia Cirúrgica; Serviço de Oncologia Médica. IPO do Porto.

Introdução: Os glucagonomas fazem parte do grupo de tumores neuroendócrinos pancreáticos funcionantes (TNEPF), representando apenas 1% de todos os tumores neuroendócrinos. Os sintomas iniciais podem ser inespecíficos, e comuns aos restantes tumores neuroendócrinos, como dor abdominal, náuseas, vômitos e anemia, mas também característicos deste tipo tumoral como o eritema necrolítico migratório, a diabetes, a estomatite, o emagrecimento acentuado e trombose venosa profunda. O diagnóstico bioquímico caracteriza-se por níveis elevados de glucagon.

Objetivo: Avaliar e caracterizar os casos de glucagonoma do IPO-Porto.

Métodos: Foram revistos os processos dos doentes em seguimento, ou previamente seguidos, no IPO-Porto com o diagnóstico de glucagonoma. Foram recolhidos dados demográficos, laboratoriais, relativos a manifestações clínicas, características do tumor, terapêutica e evolução clínica dos doentes.

Resultados: Foram revistos os processos de 5 doentes com diagnóstico de glucagonoma, 2 doentes do sexo feminino. A idade ao diagnóstico foi de $50,6 \pm 5,7$ anos. O emagrecimento foi um dos sintomas iniciais em 3 doentes. A presença de eritema necrolítico migratório foi confirmada apenasnum 1 doente. Dois doentes apresentavam diabetes mellitus previamente ao diagnóstico de glucagonoma, 2 apresentavam alterações do metabolismo glicídico aquando da avaliação inicial e 1 desenvolveu diabetes após pancreatectomia corpo-caudal. Todos os doentes apresentavam metastização hepática na avaliação inicial. Os níveis de glucagon ao diagnóstico foram de $1.957,5 \pm 1.790,0$ pg/mL. Todos os tumores apresentavam Ki67 entre 3-20%. O tratamento incluiu cirurgia, quimioterapia, terapêutica com análogos e com 177Lutécio. Dois doentes morreramconsequentemente à doença neoplásica.

Conclusão: Os glucagonomas são TNEPF raros caracterizados pela presença de níveis elevados de glucagon. O eritema necrolítico migratório é uma manifestação patognomónica tendo levantado à suspeita do diagnóstico num dos casos descritos. Na presente casuística, todos os doentes apresentavam doença metastática, hepática ou ganglionar, ao diagnóstico.

CO52. IMPACTO DO IMC E DO AUMENTO DE PESO MATERNO NA DIABETES GESTACIONAL – RESULTADOS DA POPULAÇÃO PORTUGUESA EM 2011

M.J. Santos¹, V. Fernandes¹, M. Lopes Pereira^{1,2}, O. Marques¹

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital de Braga. ²Grupo de Estudo de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

Introdução e objetivo: O IMC materno e o aumento de peso na gravidez associam-se a complicações maternas e fetais na diabetes gestacional (DG), mas o seu contributo relativo não está claramente definido. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto destes dois fatores na evolução da diabetes gestacional (DG).

Métodos: estudo multicêntrico, retrospectivo, que incluiu as mulheres com DG diagnosticada em 2011, de acordo com os critérios da IADPSG, seguidas nos centros do Grupo de Estudo de Diabetes Gestacional. Excluíram-se gravidezes gemelares e grávidas com IMC inicial desconhecido. Utilizaram-se os testes qui-quadrado, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, One-way ANOVA.

Resultados: Foram incluídas 1.577 doentes, com idade média $33,1 \pm 5,3$ anos; 60,3% tinham excesso de peso/obesidade; 38,7% necessitaram de insulinoaterapia. O ganho ponderal médio na gravidez foi de $9,9 \pm 5,5$ Kg; 27,9% aumentaram excessivamente de peso relativamente ao recomendado para o IMC. O IMC associou-se a multiparidade ($p < 0,001$), DG prévia ($p = 0,005$), macrosomia fetal prévia ($p < 0,001$), necessidade de tratamento com insulina ($p < 0,001$) e ganho excessivo de peso ($p < 0,001$). As grávidas obesas tiveram diagnóstico de DG ($p < 0,001$) e início de insulinoaterapia ($p = 0,007$) mais precoces, necessitaram de doses maiores ($p < 0,001$), tiveram HbA1c 3^oT mais elevada ($p < 0,001$), RN com maior peso ($p < 0,001$) e, em termos absolutos, aumentaram menos de peso ($p < 0,001$) do que as grávidas com IMC normal. As mulheres que aumentaram excessivamente de peso eram mais novas ($p = 0,003$), tiveram diagnóstico de DG mais tardio ($p < 0,001$), necessitaram de maior dose de insulina ($p = 0,009$), tiveram HbA1c 3^oT mais elevada ($p < 0,001$) e RN com maior peso ($p < 0,001$).

Conclusão: Dado que nas mulheres obesas houve mais aumento excessivo de peso relativamente ao IMC, DG mais precoce, maior necessidade de insulina, pior controlo glicémico e maior prevalência de macrosomia fetal, estas grávidas constituem um subgrupo de maior risco, com necessidade de um acompanhamento mais intensivo e exigente.

CO53. INCIDENTALOMAS DA SUPRA-RENAL – ESTUDO RETROSPECTIVO EM DOENTES SEGUIDOS EM CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGIA

V. Fernandes, M.J. Santos, M. Lopes Pereira, M. Alves, S. Souto, O. Marques

Serviço de Endocrinologia. Hospital de Braga.

Introdução: Os incidentalomas da supra-renal (ISr), massas com diâmetro superior a 10mm detectadas casualmente, apresentam uma prevalência crescente devido aos avanços tecnológicos na imagiologia. A adrenalectomia está indicada nos funcionantes e nos suspeitos de malignidade.

Objetivo: Analisar as características dos doentes com ISr e avaliar a evolução clínica, relativamente a hipersecreção hormonal e crescimento significativo, durante o seguimento ao longo de 5 anos.

Métodos: Estudo observacional, descritivo e retrospectivo dos doentes avaliados em consulta externa (CE) de Endocrinologia do Hospital de Braga, entre Janeiro e Outubro de 2013.

Resultados: Dos 64 doentes incluídos, 57,8% eram mulheres e a idade média do diagnóstico foi de $58,6 \pm 11,8$ anos. O tamanho mediano dos ISr foi de 25 mm (AIQ 13, Mín 10, Máx 85). A maioria dos ISr (76,6%) possuía diâmetro inferior a 30 mm e 6 apresentaram diâmetro superior a 40 mm. Destes últimos, dois exibiam características imagiológicas de mielolipomas (40-50 mm) e os restantes 4 (diâmetro > 50 mm) correspondiam a 3 feocromocitomas e a uma provável doença secundária. Relativamente à funcionalidade dos ISRs, 50 (78,1%) eram não funcionantes, 3 (4,7%) correspondiam a Síndrome de Cushing Subclínico (SCS), 3 a Feocromocitoma e 1 (1,6%) a Hiperaldosteronismo Primário. A mediana do tempo de seguimento foi de 19 meses (AIQ 31), variando de 4 a 109 meses. Após 3 anos de seguimento, um doente apresentou crescimento significativo do ISr (10 mm) e dois passaram a manifestar SCS. Oito doentes (12,5%) foram orientados para tratamento cirúrgico, 5 por critérios de funcionalidade, 2 por critérios morfoestruturais e um por crescimento.

Conclusão: Exceptuando os mielolipomas, os ISr com dimensão superior a 4 cm corresponderam a lesões hormonalmente activas ou malignas, pelo que a adrenalectomia perante estas dimensões parece inquestionável. A proporção de ISr que cresceram significativamente ou se tornaram activos foi baixa, podendo questionar-se a relevância do follow-up a longo prazo destes doentes.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



POSTERS

XV Congresso Português de Endocrinologia / 65ª Reunião Anual da SPEDM

Vilamoura, 23 a 26 de Janeiro de 2014

P001. COMA MIXEDEMATOSO – DESCRIÇÃO DE 3 CASOS CLÍNICOS

S. Garrido, T. Pereira, R. Almeida, A.R. Caldas, M.A. Ferreira, A.M. Silva, A. Carvalho, C. Amaral, C. Freitas, J. Vilaverde, R. Carvalho, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O coma mixedematoso representa a manifestação mais grave do hipotiroidismo. É fundamental que seja reconhecido atempadamente, cominstituição imediata das medidas médicas e de suporte necessárias.

Casos clínicos: Apresentamos 3 casos de coma mixedematoso tratados na nossa instituição. O diagnóstico foi confirmado através da avaliação da função tiroideia à admissão hospitalar (TSH entre 39,6-192, VR 0,27-4,2 μ UI/mL; T4 livre entre < 0,4-0,1, VR 0,93-1,7 ng/dL). Os 3 doentes eram do sexo feminino, com idades entre 63-84 anos; dois apresentavam hipotiroidismo primário e um central. Apenas um tinha hipotiroidismo diagnosticado previamente à admissão, não se encontrando, no entanto, medicado. Todos os casos se desencadearam durante o inverno e na presença de um fator precipitante infeccioso (infecção urinária, n = 2; respiratória, n = 1). As disfunções constatadas foram prostração/coma (n = 3), hipotermia (n = 3), hipotensão arterial (n = 2), bradicardia (n = 2), hipoventilação com acidemia respiratória (n = 2) e derrame pericárdico e pleural (n = 1). Dois doentes apresentavam hiponatremia e um anemia. A abordagem inicial foi efetuada em Unidades de Cuidados Intensivos (n = 1) ou Intermédios (n = 2), tendo sido medicados com levotiroxina – doses de carga entre 250-500 mcge, seguido de doses de manutenção variáveis, po ou SNG – e hidrocortisona, entre 50-100 mg ev, de 8-8 horas. Os dois doentes com acidemia respiratória necessitaram de ventilação não invasiva e os dois com hipotensão de suporte aminérgico. Um doente faleceu ao terceiro dia de internamento, tendo os outros dois evoluído favoravelmente, com alta ao 18º e 29º dias de internamento.

Discussão: O coma mixedematoso é uma emergência médica e, como tal, deve ser gerido em Unidades de Cuidados Intermédios ou Intensivos. Apesar do diagnóstico atempado e tratamento agressivo, a morbi-mortalidade associada continua a ser significativa.

P002. CARACTERIZAÇÃO DE NÓDULOS TIROIDEUS COM UMA PRIMEIRA CITOLOGIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA NÃO DIAGNÓSTICA

S. Garrido, T. Pereira, A.R. Caldas, R. Almeida, M.A. Ferreira, A.M. Silva, A. Carvalho, P. Bateira, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é o método de eleição na abordagem inicial de nódulos tiroideus. No entanto, 5-20% destas vão ser não diagnósticas (ND).

Objetivo: Caracterização dos resultados citológicos e histológicos de nódulos tiroideus com uma primeira CAAF não diagnóstica.

Métodos: Avaliação retrospectiva das CAAF realizadas no Serviço de Endocrinologia do CHP-HSA entre 2006-2008, com identificação dos nódulos submetidos pela primeira vez a CAAF e cujo resultado foi ND. Recolha de dados demográficos, clínicos e anatomo-patológicos, com análise através de estatística descritiva.

Resultados: Das 593 CAAF realizadas, 456 corresponderam a nódulos abordados pela primeira vez. Destas, 20,8% (95/456) foram ND. A CAAF foi repetida em 62,1% (59/95) destes nódulos, sendo que 50,9% (30/59) voltaram a ter pelo menos mais uma CAAF ND. A taxa de diagnóstico citológico foi de 69,5% (41/59): tumor folicular, 48,8% (20/41); benigno, 48,8% (20/41); e carcinoma papilar, 2,4% (1/41). No global, 38,9% (37/95) dos doentes com uma primeira CAAF ND foram submetidos a tireoidectomia total, a maioria por tumor folicular (45,9%, n = 16). A prevalência de malignidade foi de 13,5%, quando considerados os doentes submetidos a cirurgia (5/37) e 5,3%, quando considerado a totalidade dos doentes em estudo (5/95), tendo sido representada exclusivamente por carcinomas papilares.

Conclusão: Constatou-se uma prevalência elevada de tumores foliculares nas repetições de primeiras citologias ND, sendo este o principal motivo de tireoidectomia nestes doentes. A taxa de malignidade foi de 5%.

P003. MARCADORES DE REMODELAÇÃO ÓSSEA E METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO EM HOMENS JOVENS COM HIPERTIROIDISMO

A.P. Barbosa¹⁻⁴, M.R. Mascarenhas¹⁻⁴, V. Simões^{2,3}, A. Gonçalves⁴, M. Bicho², I. do Carmo¹⁻⁴

¹*Clínica Universitária de Endocrinologia;* ²*Instituto de Saúde Ambiental (Centro de Endocrinologia e Metabolismo). Faculdade de Medicina de Lisboa.* ³*CEDML-Clinica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa (Unidade de Osteoporose).* ⁴*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Universitário Santa Maria. CHLN-EPE. Lisboa.*

Introdução: O hipertiroidismo é um factor de risco para densidade mineral óssea (DMO) reduzida, osteoporose e fracturas de fragilidade. Os marcadores de remodelação óssea podem estar alterados, assim como as hormonas envolvidas no controlo do metabolismo ósseo.

Objetivo: Avaliar as relações entre os marcadores de remodelação óssea, as hormonas que afectam o metabolismo fosfo-cálcico e a DMO, em homens jovens com hipertiroidismo.

Métodos: Um grupo de 48 homens de idades ≤ 50 anos foi dividido e emparelhado em hipertiroidismo ($n = 24$) e controlo ($n = 24$). Os níveis plasmáticos de osteocalcina, CTX, fosfatase alcalina óssea (FAO), de hormonas tiroideias livres, TSH, PTHi, cálcio e $25(\text{OH})\text{D}_3$ foram determinados. Avaliaram-se por DXA a DMO (g/cm^2): L1-L4, anca, rádio distal, corpo inteiro e as massas gorda e magra (kg). Nenhum doente tinha sido tratado previamente para hipertiroidismo e/ou osteoporose. Efectuaram-se testes estatísticos adequados; significância $p < 0,05$.

Resultados: Os dados antropométricos foram semelhantes entre os grupos; no grupo do hipertiroidismo, as médias da DMO em todas as regiões do esqueleto (excepto rádio), da massa magra e da PTHi estavam diminuídas, enquanto os marcadores de formação óssea estavam aumentados (quadro).

Grupos (Variáveis)	Controlo	Hipertiroidismo	P
Massa magra total, kg	60,5 ($\pm 6,2$)	55,6 ($\pm 8,0$)	0,0244
DMO L ₁ -L ₄ , g/cm^2	1,072 ($\pm 0,15$)	0,988 ($\pm 0,11$)	0,0367
DMO colo fêmur, g/cm^2	0,964 ($\pm 0,17$)	0,862 ($\pm 0,16$)	0,0374
Osteocalcina, ng/ml	13,9 ($\pm 4,9$)	32,4 ($\pm 19,5$)	0,0037
FAO, $\mu\text{g}/\text{l}$	15,0 ($\pm 5,4$)	29,4 ($\pm 21,6$)	0,0352
PTHi, pg/ml	50,4 ($\pm 20,1$)	31,0 ($\pm 17,3$)	0,0047

Conclusão: Estes resultados sugerem alterações dos marcadores de remodelação óssea e de algumas hormonas do metabolismo ósseo, associando-se a um aumento do turnover ósseo, mesmo em homens jovens com hipertiroidismo. Assim, o tratamento do hipertiroidismo, o aumento da ingestão de cálcio e a exposição solar devem ser instituídos precocemente, afim de minimizar a perda de massa óssea e o aumento do risco fracturário.

P004. HIPERTIROIDISMO CLÍNICO E SUBCLÍNICO DE HOMENS ADULTOS: QUE ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO CORPORAL?

A.P. Barbosa¹⁻⁴, M.R. Mascarenhas¹⁻⁴, V. Simões^{2,3}, A. Gonçalves⁴, M. Bicho², I. do Carmo¹⁻⁴

¹*Clínica Universitária de Endocrinologia;* ²*Instituto de Saúde Ambiental (Centro de Endocrinologia e Metabolismo). Faculdade de Medicina de Lisboa.* ³*CEDML-Clinica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa (Unidade de Osteoporose).* ⁴*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Universitário Santa Maria. CHLN-EPE. Lisboa.*

Introdução: O hipertiroidismo é um factor de risco para densidade mineral óssea (DMO) reduzida e/ou osteoporose e fracturas osteoporóticas. No hipertiroidismo subclínico a TSH suprimida

pode por si só inibir a formação e a reabsorção óssea afectando negativamente o esqueleto.

Objetivo: Avaliar os efeitos dos hipertiroidismos clínico e subclínico sobre a composição corporal de homens não jovens.

Métodos: Um grupo de 86 homens de idades > 50 anos foi dividido em hipertiroidismos subclínico ($n = 13$) e clínico ($n = 30$) e foi emparelhado com 2 grupos controlo ($n = 13$, $n = 30$). Avaliaram-se por DXA a DMO (g/cm^2): L1-L4, anca, rádio distal, corpo inteiro e as massas gorda e magra (kg). Nenhum doente tinha sido tratado previamente para hipertiroidismo e/ou osteoporose. Efectuaram-se testes estatísticos adequados, significância, $p < 0,05$.

Resultados: Hipertiroidismo subclínico: as médias dos dados antropométricos, das massas corporais gorda e magra e da DMO em todas as regiões do esqueleto foram idênticas às do grupo controlo. Hipertiroidismo clínico: as médias da DMO em todas as regiões excepto L1-L4 e da massa magra foram significativamente inferiores às do grupo controlo (quadro).

Médias (\pm DP) de massa magra e DMO nos grupos do hipertiroidismo clínico e controlo respectivo.

Subgrupos (Variáveis)	Controlo ($n = 30$)	Hipertiroidismo clínico ($n = 30$)	P
Peso, kg	80,3 ($\pm 13,4$)	73,0 ($\pm 12010,8$)	0,0284
Massa magra total, kg	57,4 ($\pm 8,2$)	53,1 ($\pm 6,1$)	0,0337
DMO anca total, g/cm^2	1,019 ($\pm 0,1$)	0,934 ($\pm 0,1$)	0,0053
DMO rádio distal, g/cm^2	0,762 ($\pm 0,05$)	0,706 ($\pm 0,08$)	0,0086
DMO corpo inteiro, g/cm^2	1,174 ($\pm 0,1$)	1,115 ($\pm 0,1$)	0,0283

Conclusão: Em homens de idades > 50 anos a composição corporal é semelhante à dos normais se houver hipertiroidismo subclínico, em quanto se verifica redução significativa do osso cortical e da massa magra se houver hipertiroidismo clínico. Salienta-se o hipertiroidismo clínico como factor de risco para redução das massas óssea e magra, podendo contribuir para a ocorrência de fracturas osteoporóticas.

P005. MASSA MAGRA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NO HIPERTIROIDISMO EM ADULTOS: QUE ASSOCIAÇÕES?

L. Farracho¹, A.P. Barbosa^{1,2}, M.R. Mascarenhas^{1,2}, I. do Carmo^{1,2}

¹*Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.* ²*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Universitário Santa Maria. CHLN-EPE. Lisboa.*

Introdução: O hipertiroidismo associa-se a reduções do conteúdo mineral ósseo (CMO), da densidade mineral óssea (DMO) e das massas gorda e magra, com a consequente diminuição da massa muscular e fracturas. Os homens parecem ser menos susceptíveis a estes efeitos deletérios das hormonas tiroideias no osso.

Objetivo: Avaliar os efeitos do hipertiroidismo sobre a composição corporal de homens adultos.

Métodos: Um grupo de 46 homens de idade < 50 anos com hipertiroidismo ($n = 23$) foi emparelhado com um grupo controlo ($n = 23$). Avaliaram-se por DXA o CMO (g/cm^2), a DMO (g/cm^2): L1-L4, anca, rádio distal, corpo inteiro e as massas gorda e magra (kg). Nenhum doente tinha sido tratado para hipertiroidismo e/ou osteoporose. Efectuaram-se testes estatísticos adequados; significância, $p < 0,05$.

Resultados: As médias da DMO e do CMO bem como da massa magra no grupo do hipertiroidismo foram significativamente inferiores às do grupo controlo (quadro). Relações significativas no hipertiroidismo: Massa magra e a DMO e os Z- e T-scores no fêmur total (respectivamente $cc 0,4971$, $p = 0,015$; $cc 0,5328$, $p = 0,008$; $cc 0,6131$, $p = 0,0019$) e no corpo inteiro (respectivamente $cc 0,5008$, $p = 0,014$; $cc 0,5203$, $p = 0,010$; $cc 0,5635$, $p = 0,005$).

Médias (\pm DP) de massa magra, DMO e CMO nos grupos do hipertiroidismo e controlo

Subgrupos (Variáveis)	Controlo (n = 23)	Hipertiroidismo (n = 23)	P
Peso, kg	83,9 (\pm 13,4)	77,3 (\pm 14,0)	NSD
Massa magra total, kg	60,6 (\pm 6,3)	55,6 (\pm 8,2)	0,027
Massa gorda total, kg	23,8 (\pm 15,4)	18,9 (\pm 6,9)	NSD
DMO colo fêmur, g/cm ²	0,955 (\pm 0,16)	0,843 (\pm 0,13)	0,016
CMO colo fêmur, g	5,433 (\pm 1,02)	4,800 (\pm 0,92)	0,033

Conclusão: Em homens < 50 anos com hipertiroidismo, verifica-se uma redução significativa da massa magra e da DMO e um ademineralização do osso cortical, bem como uma tendência para redução generalizada da massa óssea do corpo inteiro. A massa magra parece influenciar a DMO. Estes factores contribuem indubitavelmente para um risco acrescido da ocorrência de fracturas osteoporóticas já em idades precoces.

P006. INCIDENTALOMAS DA TIRÓIDE EM 18-F-FDG-PET: QUE ABORDAGEM?

E. Resende¹, L. Sobral Violante², I. Lucena Sampaio², J.P. Teixeira², L. Costa², F. Lopes², O. Soares², H. Duarte²

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE).

²Serviço de Medicina Nuclear. Instituto Português de Oncologia do Porto.

Introdução: Os incidentalomas de tiróide diagnosticados por tomografia emissora de positrões com 18-F-fluoro-2-desoxi-glicose (18-F-FDG-PET) são relativamente frequentes. A captação difusa é normalmente causada por patologia benigna. Nos casos de captação focal está descrito que cerca de um terço desses nódulos poderão ser malignos, o que justifica uma abordagem diagnóstica de modo a excluir esta possibilidade. O objetivo deste trabalho foi verificar que orientação têm os doentes com incidentalomas de tiróide em 18-F-FDG-PET.

Métodos: Estudo retrospectivo de 74 doentes com patologia oncológica extratiroideia, com incidentalomas da tiróide detetados em 18-F-FDG-PET no Instituto Português de Oncologia do Porto, entre 1 de Junho de 2012 e 31 de Julho de 2013.

Resultados: Foram detetados 74 doentes com incidentaloma da tiróide, com uma idade média de 63,3 anos. O sexo feminino corresponde a 70,2% dos casos, e o masculino a 30,8%. O carcinoma do pulmão foi a patologia subjacente mais frequente (18 casos). A hipercaptação focal foi responsável por cerca de 62% dos casos, a hipercaptação difusa responsável por cerca de 23% e a hipercaptação num dos lobos da tiróide pelos restantes 15%. Dos 46 casos com hipercaptação focal, 13 foram submetidos a ecografia tiroideia e punção aspirativa por agulha fina (PAAF); em 10 casos não se sabe que abordagem foi feita uma vez que eram doentes externos à Instituição. Destes 13 casos, 9 tiveram um resultado citológico benigno, 2 foram classificados como tumor folicular e os outros 2 como lesão folicular de significado indeterminado (FLUS). Dos 4 casos classificados como tumor folicular e FLUS, 3 foram submetidos a cirurgia – em 2 foi diagnosticado um carcinoma papilar e num deles um tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto.

Conclusão: Apenas 28,2% dos doentes com hipercaptação focal em 18-F-FDG-PET foram investigados, com uma provável subestimativa do risco de carcinoma da tiróide.

P007. HIPOTIROIDISMO SECUNDÁRIO AO BEXAROTENO: CASUÍSTICA DO HOSPITAL DE SANTA MARIA 2006-2013

E. Piloto, C. Lalanda, A. Gonçalves, E. Nobre, M. Mascarenhas

Hospital de Santa Maria. CHLN.

Introdução: O bexaroteno é utilizado na terapêutica de linfomas de células T cutâneas (síndrome de Sézary). Um dos efeitos secundários é o hipotiroidismo.

Objetivo: Determinar a prevalência, o curso natural, e a resposta à terapêutica do hipotiroidismo secundário ao tratamento com bexaroteno.

Métodos: Estudo observacional descritivo retrospectivo. Analizaram-se os processos clínicos informatizados dos cinco doentes que foram medicados com bexaroteno no Hospital de Santa Maria, de Janeiro de 2006 a Outubro de 2013.

Resultados: Todos os doentes tinham como diagnóstico síndrome de Sézary. Destes, dois eram homens e três mulheres, com idades compreendidas entre 60 e 71 à data do início do tratamento com bexaroteno. 100% dos doentes desenvolveu hipotiroidismo secundário iatrogénico. Todos os doentes foram medicados com levotiroxina pela Dermatologia; foi pedido apoio da Endocrinologia em 4 dos casos. A etiologia do hipotiroidismo secundário não foi reconhecida como iatrogénica na abordagem inicial dos doentes, o que levou a investigação complementar de hipopituitarismo. Em todos os casos foi conseguida normalização da função tiroideia.

Conclusão: O bexaroteno, apesar de pouco utilizado, induz um hipotiroidismo clinicamente importante. Salienta-se a importância do reconhecimento da possibilidade de iatrogenia por este fármaco, e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar destes doentes.

P008. TIROIDITE AGUDA SECUNDÁRIA A INFEÇÃO URINÁRIA POR E. COLI

D. Macedo, R. Coelho, M. da Silva Vieira, H. Vilar, V. Leite

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Centro Hospitalar do Algarve.

Introdução: A tiroidite aguda infecciosa é uma patologia rara, mais prevalente nas crianças, quase sempre associada a malformações congénitas (ex. fistula do seio piriforme). Outra etiologia possível é a disseminação hematogénea em contexto de infecção bacteriana sistémica. Apresenta-se um caso clínico de um doente com uma massa cervical de crescimento rápido, dispneia e disfagia, internado no Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG) por suspeita de carcinoma indiferenciado. Posteriormente, revelou tratar-se de uma tiroidite aguda infecciosa.

Caso clínico: Doente de 58 anos, sexo masculino, com história progressiva de bócio multinodular e múltiplas co-morbilidades associadas (obesidade mórbida, fibrilhação auricular, DPOC, SAOS e ICC classe II NYHA). Recorreu ao SU do Centro Hospitalar do Algarve por queixas de infecção do tracto urinário, sem melhoria após 14 dias de antibioterapia. Concomitantemente, apresentava massa cervical de crescimento rápido associada a queixas compressivas. Foi isolada *E. coli* em urocultura, tendo iniciado meropenem. Apresentava também hipertiroidismo de novo. A Ecografia e a TC cervical revelaram massa cervical com 6 cm, componente mergulhante, conteúdo heterogéneo, calcificações e aparente colecção abcedada. Por aumento do volume da massa cervical e agravamento do quadro de disfagia e dispneia foi transferido para o IPOLFG para esclarecimento etiológico. Manteve antibioterapia e iniciou corticoterapia e metimazol. Foi efectuada biópsia cirúrgica da massa cervical que revelou amostra constituída por tecido tiroideu com alterações inflamatórias e áreas de abcedação. Realizou também citologia aspirativa por agulha fina ecoguiada do abscesso cervical, tendo sido isolada *E. coli*. Após 10 dias de internamento, houve uma franca redução da massa cervical, melhoria sintomática e analítica. Completou 21 dias de meropenem, tendo tido alta clínica e analiticamente estável.

Discussão: Trata-se de um caso raro de tiroidite aguda no contexto de sépsis a *E. coli* num doente com bócio multinodular prévio que simulou neoplasia maligna de crescimento rápido.

P009. EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES DO TIAMAZOL NO TRATAMENTO DO HIPERTIROIDISMO

C. Moreno, M. Alves, I. Paiva, D. Rodrigues, L. Ruas, J. Saraiva, D. Guelho, N. Vicente, L. Cardoso, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-EPE.

Introdução: O tiamazol é o anti-tiroideu de síntese mais utilizado no tratamento do hipertiroidismo devido à sua eficácia, comodidade posológica e segurança. As reações adversas graves são raras, contudo potencialmente fatais: agranulocitose em 0,2-0,5% dos casos e hepatite tóxica em 0,1%.

Objetivo: Caracterização dos doentes internados no Serviço de Endocrinologia nos últimos 10 anos por reações secundárias graves ao tiamazol.

Métodos: Análise retrospectiva de dados clínicos, analíticos, imagiológicos, terapêutica instituída e evolução dos doentes internados por toxicidade ao tiamazol entre 2003 e 2013, utilizando o SPSS 21.0®.

Resultados: Foram identificadas 5 doentes, idade média $68,6 \pm 14,9$ anos. Doença de Graves em três casos, adenoma tóxico numa doente e hipertiroidismo secundário à amiodarona tipo misto noutra; diagnóstico, em média, aos $65,8 \pm 15,2$ anos. Apresentação clínica, laboratorial, ecográfica e em cintigrama da tiroide com ^{99m}Tc compatíveis com tirotoxicose. Medicadas em média com $21 \pm 6,5$ g de tiamazol/dia durante $45,4 \pm 22,7$ dias. Motivaram internamento: leucopenia com neutrofilia relativa numa doente (leucócitos = $240/\mu\text{L}$, neutrófilos = 84%), agranulocitose em três (média neutrófilos = $156,6 \pm 37,9/\mu\text{L}$) e hepatite tóxica noutra [TGO = 354 U/L (30-65), TGP = 509 U/L (30-65), FA = 166 U/L (35-104), GGT = 269 U/L (5-36)]. Clinicamente: síndrome febril sem foco em dois casos, candidíase orofaríngea e esofágica noutros dois, choque séptico num. O tratamento consistiu em: suspensão do tiamazol ($n = 5$), antibioterapia e.v. de largo espectro ($n = 5$), antifúngico e.v. ($n = 2$), corticoterapia e.v. ($n = 3$), fator de estimulação de crescimento das colónias de granulócitos e macrófagos (CSF-GM 30 MUI/dia, 5 dias) ($n = 2$). Duração média do internamento $20,2 \pm 4,1$ dias; boa recuperação clínica e analítica em todos os casos. Para o controlo do hipertiroidismo, três doentes foram submetidas a terapêutica com ^{131}I ($11,3 \pm 4,1 \text{ mCi}$), uma entrou em remissão, e outra suspendeu amiodarona e iniciou dexametasona 48 mg, id, com redução de dose progressiva. Seguimento aos $11,1 \pm 4,3$ meses: quatro doentes em eutiroidia e uma com hipotiroidismo sequelar, sob levotiroxina sódica 125 μg , id.

Conclusão: Esta série traduz a raridade da toxicidade grave do tiamazol (cinco doentes em dez anos). No entanto, salienta-se a gravidade dos efeitos secundários, com aparecimento numa fase precoce da terapêutica ($45,4 \pm 22,7$ dias). O diagnóstico depende de monitorização apertada e elevado nível de suspeição.

P010. OS RESULTADOS DE ANTICORPO ANTI-TIROGLOBULINA SÃO FIÁVEIS?

D. Madureira¹, M.C. Lopes², I. Rodrigues², S. Prazeres¹, M.I. Carvalho³, F. Cerveira⁴

¹Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. EPE. ²Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar de Lisboa Central-Hospital Curry Cabral. EPE. ³Serviço de Patologia Clínica. Hospital Garcia de Orta. EPE. ⁴Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar Baixo Vouga. EPE-Hospital de Aveiro.

Introdução: A presença de autoanticorpos anti-tiroglobulina (ATG), no soro de doentes com carcinoma diferenciado da tiroideia

(CDT), limita o uso da Tiroglobulina (TG) como marcador tumoral. Vários estudos têm demonstrado que mesmo concentrações muito baixas de ATG podem originar valores falsamente baixos de TG. Por outro lado, a concentração dos Anticorpos Anti-TG é muito variável em função do método de doseamento utilizado.

Objetivo: Comparar os resultados de ATG obtidos em quatro analisadores automáticos, bem como a respectiva classificação em positivo/negativo.

Métodos: As amostras foram seleccionadas de acordo com os seguintes critérios: soros de doentes com CDT em follow-up; TG < 0,1 ng/mL e ATG considerado negativo pelo analisador automático em uso no Laboratório de Endocrinologia do IPOFG de Lisboa: Unicap 100 (ThermoFisher; método Imunofluorescência). Todos os soros foram reanalisados em três outros analisadores automáticos: Advia Centaur XP (Siemens; Quimioluminescência), Immulite 2000 (Siemens; Quimioluminescência) e Modular E 170 (Roche; Electroquimioluminescência). Quimioluminescência.

Conclusão: Verificou-se uma grande discrepância nos resultados, quer nos valores numéricos quer na classificação das amostras. Estes dados reforçam a necessidade de utilizar um método sensível para o doseamento de ATG e de o manter durante o follow-up dos doentes com CDT.

P011. AVALIAÇÃO DE INDICADORES DE FUNÇÃO TIROIDEIA NO CENTRO HOSPITALAR LISBOA CENTRAL (CHLC)

I. Rodrigues, C. Godinho, M. Silva, R. Pedro, I. Silva, R. Romão

Serviço de Patologia Clínica. CHLC-Hospital Curry Cabral (HCC).

Introdução: A avaliação da função tiroideia deverá ser realizada pelo doseamento de TSH e T4L. Em casos complexos pode crescer a determinação da T3. A prescrição de exames laboratoriais para avaliação e monitorização da função tiroideia foi regulamentada por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos. NORMA DGS nº 039/2011 (atualização 26/12/2012).

Objetivo: 1) Avaliação dos pedidos de função tiroideia no CHLC-HCC e nos restantes Hospitais do CHLC (CHLC-outros), (exceto Maternidade Alfredo Costa), nos anos 2010 a 2013. 2) Avaliação dos indicadores definidos pela Norma na Consulta Endocrinologia (C. Endo-HCC), restantes Consultas e Internamento do CHLC-HCC em igual período.

Métodos: Dados obtidos em aplicação Clinidata (Maxdata); indicadores propostos pela Norma: % T3/TSH; % T4 e de T3L/TSH.

Resultados: TSH realizados: CHLC global – cerca de 34.000/ano. 1) T4L face ao TSH: CHLC-HCC 93,3 a 90,1%; CHLC-outros 91,3 a 87,1%. T3L relativamente ao TSH: CHLC-HCC 35,8 a 30,9%; CHLC-outros 63,4 a 45,3%. T3 e T4 totais, apenas disponíveis no CHLC-HCC, representam cerca de 0,1-0,2% na C. Endo, 6-7% nas restantes Consultas e 5-6% no Internamento. 2) %T3/TSH C. Endo-HCC 0,1-0,2; Restantes Consultas 6,9-5,6; Internamento 4,2-4,7. %T4 e T3L/TSH C. Endo-HCC 40,7-39,9; Restantes Consultas 39,0-35,7; Internamento 38,4-20,8.

Conclusão: Os pedidos de TSH e T4L foram dominantes, com discreta e gradual diminuição de T4L face ao TSH em todo o CHLC, refletindo as orientações da Norma. T3L relativamente ao TSH tem vindo a diminuir verificando-se uma diferença expressiva entre o CHLC-HCC e CHLC-outros, aparentemente não justificável pela disponibilidade da T3 e T4 totais no CHLC-HCC. À exceção do T3L que parece estar a ser excessivamente prescrito, os indicadores estudados revelaram globalmente uma diminuta utilização das hormonas totais sobretudo na Consulta de Endocrinologia o que sugere a sua criteriosa utilização em casos complexos.

P012. INCIDENTALOMAS DA TIRÓIDE EM ¹⁸F-FDG-PET: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M. da Silva Vieira, P. Marques, R. Santos, V. Leite

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: O potencial de malignidade dos incidentalomas da tiróide em ¹⁸F-FDG-PET é aproximadamente 33%. Por este motivo devem ser investigados, sobretudo quando a captação em ¹⁸F-FDG-PET é focal.

Caso clínico: Sexo feminino, 61 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes. Seguida em consulta de oncologia médica desde Dezembro de 2012 por melanoma maligno do pé esquerdo. A PET de estadiamento no pós-operatório (desarticulação do 4º e 5º dedo do pé esquerdo) revelou lesões hipermetabólicas no pé esquerdo e região inguinal esquerda (SUV de 2,6 e 4,1 respectivamente) e ainda nas regiões paratraqueal, supraclavicular cervical alta esquerdas (SUV de 4,8, 4,2 e 4,9 respectivamente), sugerindo doença metastática. A citologia da lesão supraclavicular esquerda foi compatível com metástase quística de carcinoma papilar da tiróide (CPT). Clinicamente apresentava-se perda de peso recente e tremor das extremidades. Laboratorialmente: TSH < 0,02 uUI/mL, T4-L 6,67 ng/dL e TRABS 5,0 UI/L. Imagiologicamente apresentava bócio multinodular com adenopatias cervicais esquerdas suspeitas, sem lesões pulmonares. Iniciou terapêutica com metimazol e soluto de lugol para normalização da função tiroideia e preparação pré-cirúrgica. Foi submetida a tireoidectomia total com celulectomia cervical esquerda e, no mesmo tempo operatório, celulectomia inguinal esquerda (pelo melanoma) em Abril de 2013. O diagnóstico histológico foi de CPT, variante clássica com áreas sólidas, multifocal, bilateral, com extensão extratiroideia, angioinvasão e metástases ganglionares com extensão extra capsular em 19/35 gânglios. Posteriormente foi submetida a terapêutica com ¹³¹I (150 mCi), e na cintigrafia corporal pós-terapêutica verificou-se fixação cervical de pequenas dimensões/intensidade de captação, sem captação extra-cervical.

Discussão: Os incidentalomas da tiróide em ¹⁸F-FDG-PET têm um elevado risco de malignidade, devendo ser investigados. O caso clínico reportado ilustra este ponto, assim como a raridade de diagnóstico de CPT simultaneamente a outro tumor e a associação entre CPT e Doença de Graves.

P013. PATOLOGIA TIROIDEIA E DOENÇAS AUTOIMUNES – CASUÍSTICA

R. Ferreira, C. Moniz, R. Fonseca, F. Serra, S. Duarte, M. Oliveira, A.S. Correia, T. Pedrosa, M. Saraiva

Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Neurologia; Serviço de Reumatologia. Hospital Egas Moniz (CHLO).

Introdução: A doença tiroideia autoimune é a patologia autoimune mais comum, sendo mais prevalente no sexo feminino (8:1). Existe um risco aumentado de associação com outras doenças autoimunes.

Métodos: Análise retrospectiva (últimos 3 anos) dos processos clínicos codificados (ICD-9) como tiroidite autoimune crónica ou doença de Graves.

Resultados: Obtivemos um conjunto de 90 doentes com tiroidite Hashimoto ou doença Graves associada a outra(s) doença(s) autoimune(s). Dos 75 doentes com tiroidite Hashimoto, 62 do sexo feminino (82,7%), com média de idades de 48,9 anos (DP 15,6), 26,7% em eutiroidismo, 16% com hipotiroidismo subclínico e 57,3% com hipotiroidismo clínico. Apurou-se história familiar positiva para disfunção tiroideia em 14,7%, sendo nos restantes negativa (29,3%) ou desconhecida (56%). As associações por ordem de prevalência

foram: diabetes mellitus (DM) tipo 1 (23,75%), artrite reumatóide (15%), vitiligo (12,5%), lúpus eritematoso sistémico (10%), doença Addison (7,5%), síndrome Sjogren (6,25%), esclerose múltipla (6,25%), psoríase (5%), anemia perniciosa (3,75%), espondilite anquilosante (2,5%), doença Chron (2,5%), doença Devic (1,25%), esclerose sistémica (1,25%), colite ulcerosa (1,25%) e alopecia areata (1,25%). Dos 15 doentes com doença de Graves, 12 eram do sexo feminino (80%), com média de idades de 43,8 anos (DP 16,1). 13,3% dos doentes apresentaram história familiar de disfunção tiroideia, sendo ausente em 26,7% e desconhecida em 60%. As associações por ordem de prevalência foram: DM tipo 1 (33,3%), vitiligo (20%), artrite reumatóide (13,3%), psoríase (13,3%), esclerose múltipla (6,7%), púrpura trombocitopénica (6,7%) e urticária crónica (6,7%).

Conclusão: As associações mais prevalentes foram com DM tipo 1, artrite reumatóide e vitiligo. A relação com história familiar de doença tiroideia foi baixa, contudo registou-se um elevado número em que essa relação era desconhecida. Na abordagem da doença tiroideia autoimune deve-se-á ter em atenção a sua associação com outras patologias autoimunes, de forma a assegurar um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

P014. HIPOTIROIDISMO EM IDOSOS INTERNADOS NUM SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA

D. Martins¹, R. Silva², A. Simão², A. Carvalho²

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Interna A. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: O hipotiroidismo é uma entidade com elevada prevalência na população geral, afetando sobretudo mulheres idosas. Sendo a sintomatologia inespecífica e semelhante aos eventos característicos do processo de envelhecimento, a determinação do status tiroideu em escalões etários mais avançados constitui um desafio.

Objetivo: Determinar a prevalência de hipotiroidismo numa população de doentes idoso se avaliar a sua relação com características demográficas, clínicas e laboratoriais.

Métodos: Foram solicitadas provas de função tiroideia a 741 doentes com idade superior ou igual a 65 anos, internados num serviço de Medicina Interna, no período compreendido entre 2 de Janeiro e 28 de Junho de 2013. Desses, foram selecionados 106 doentes que apresentavam critérios para hipotiroidismo clínico (TSH > 4,0 µUI/mL, T4 livre < 0,8 ng/dL) e hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,0 µUI/mL, T4 livre ≥ 0,8 e ≤ 1,9 ng/dL). Através de consulta de processo clínico, foi possível apurar dados de 85 doentes que constituíram a amostra final, tendo-se procedido a uma análise descritiva e correlativa das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Resultados: Na amostra verificou-se um predomínio de doentes do sexo feminino (64,7%), apresentando uma idade média de 81,02 ± 7,256 anos. Foi identificado hipotiroidismo clínico em 12,9% dos elementos, apresentando os restantes doença subclínica. No estudo efetuado, apenas foram obtidos resultados estatisticamente significativos quando correlacionado o hipotiroidismo com bradicardia (p 0,018) e com elevação de CK (p 0,041), tendo-se também verificado valores estatisticamente superiores de TSH nos doentes que referiam fadiga (p 0,001).

Conclusão: O hipotiroidismo constitui uma patologia comum em doentes idosos, sobretudo em mulheres, podendo correlacionar-se com alterações clínicas e analíticas. Contudo, são necessários mais estudos controlados randomizados, que definam consistentemente quais as alterações mais sugestivas e frequentes na população idosa, considerando os numerosos fatores confusionais e comorbilidades associadas, assim como os benefícios decorrentes da introdução de terapêutica.

P015. A CONSULTA DE DECISÃO TERAPÊUTICA DE TIRÓIDE DE AVEIRO

A.M. Balsa, R. Dantas, J. Guimarães, C.S. Pereira

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar do Baixo Vouga.

Introdução: A Consulta de Decisão Terapêutica de Tiróide do Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) é uma consulta multidisciplinar vocacionada para a abordagem dos casos que, à partida, necessitem de tratamento cirúrgico e para acompanhamento de patologia oncológica.

Objetivo: Com o objetivo de caracterizar a população admitida nesta consulta foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal das consultas realizadas entre Janeiro 2012 e Setembro 2013. Neste intervalo foram observados 140 doentes, 19 do sexo masculino, 121 do sexo feminino, com uma média de idades de 57 anos. 52,6% foram referenciados por bócio multinodular (BMN), 22,6% por citologia de tumor folicular, 19,5% por carcinoma/microcarcinoma papilar, 3% por doença de Graves e em 3 doentes, a realização de citologias não diagnósticas foi a indicação para intervenção cirúrgica.

Métodos: Nos doentes já submetidos a intervenção cirúrgica, o tempo médio de espera entre a 1ª consulta e o procedimento foi de 7 meses, mas este período é mais breve se considerados apenas doentes referenciados por citologia Bethesda III e Bethesda IV/V (3 e 2 meses, respectivamente).

Resultados: Quando confrontado o resultado de histologia com o estudo complementar prévio verificou-se discrepância entre o tamanho nodular histológico e ecográfico, sendo que este excede em média 3,76 mm o primeiro. Verificou-se igualmente discordância entre o resultado citológico e histológico em 34,9% dos casos: 23,5% por citologia de tumor folicular com diagnóstico histológico de carcinoma/microcarcinoma papilar, 9,3% nódulos colóides com posterior diagnóstico de carcinoma papilar e, mais preocupante, 2,3% falsos negativos. As dimensões histológicas médias de nódulos discrepantes foram 27,4 mm.

Conclusão: Os fatores mais frequentemente apontados como causa de ocorrência de falsos negativos são nódulos de grandes dimensões e a indisponibilidade de citopatologista experiente. Considera-se assim que para além da observação por endocrinologista e cirurgia com experiência em patologia da tiróide, o doente também poderá beneficiar de uma colaboração anatomo-patológica direcionada.

P016. QUANDO A TEMPESTADE CARDÍACA E OS VALORES DE FUNÇÃO TIROIDEIA NOS ILUDEM – UM CASO CLÍNICO

M.T. Pereira¹, A. Couto de Carvalho¹, S. Garrido¹, A.R. Caldas¹, R. Almeida¹, M. Ferreira¹, C. Freitas¹, S. Teixeira¹, C. Amaral¹, I. Palma¹, D. Anjo², J.C. Oliveira³, F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cardiologia; ³Serviço de Química Clínica. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Introdução: A interferência de anticorpos heterofílicos nos imuno-ensaios da função tiroideia é um problema conhecido, mas raro (0,05-0,5%). A sua presença pode originar dilemas diagnósticos, investigações desnecessárias e levar à instituição de terapêuticas inapropriadas.

Caso clínico: Jovem masculino de 16 anos com antecedentes de epilepsia e atraso cognitivo ligeiro, admitido no serviço de urgência pediátrico por quadro de taquidissritmia ventricular (TV) maligna recidivante que degenerou em fibrilação ventricular, revertida em ritmo sinusal após 6 desfibrilhações. O estudo da função tiroideia realizado com imuno-ensaios quimioluminescentes (Roche®) revelou: TSH 1,70 uIU/mL (N: 0,27-4,2), T3L 7,2 pg/mL (N: 2,0-4,4), T4L 2,6 ng/dL (N: 0,93-1,7). Não sendo possível excluir uma negativa contribuição da disfunção tiroideia na génese destes episódios, foi iniciada terapêutica com tiamazol na dose de 10 mg/dia. Porém dada a ausência de outra

clínica sugestiva e do quadro cardíaco não clássico (TV vs TSV) foram doseadas as frações totais das hormonas tiroideias e a SHBG, que se revelaram normais. Recorrendo ao plasma refrigerado do doente, prosseguiu-se na investigação com obtenção de valores normais de TSH, T3L e T4L nos imuno-ensaios quimioluminescentes da Abbott® e Siemens® [TSH 0,62 e 0,6 uU/mL (N: 0,4-5,0), T3L 2,1 e 2,98 pg/mL (N: 1,8-4,2), T4L 1,05 e 1,34 ng/dL (N: 0,7-1,8), respetivamente].

Discussão: A inconsistência entre o quadro clínico e os valores da função tiroideia dentro dos limites da normalidade em 2 testes analíticos distintos sugeriram a presença de anticorpos heterofílicos competidores para as frações livres das hormonas tiroideias no plasma do doente com interferência para o imuno-ensaio usado no nosso hospital. Os clínicos necessitam de estar atentos para esta potencial anomalia analítica quando se avalia qualquer doseamento hormonal por imuno-ensaio.

P017. TERAPÊUTICA COM IODO RADIOACTIVO NA DOENÇA DE GRAVES – CASUÍSTICA DE 2 ANOS DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

H. Vara Luiz¹, B. Dias Pereira¹, T. Nunes da Silva¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, S. Carmona², A.I. Santos², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Medicina Nuclear. Hospital Garcia de Orta. EPE.

Introdução: A Doença de Graves (DG) é a causa mais frequente de hipertiroidismo, ocorrendo geralmente em mulheres jovens. As suas opções terapêuticas são os antitiroideos de síntese (ATS), a cirurgia e iodo radioactivo (¹³¹I). Esta última é eficaz com cura em 69-75% dos casos. Em caso de persistência de hipertiroidismo pode optar-se por uma segunda administração de ¹³¹I.

Objetivo: Revisão dos casos de DG submetidos a terapêutica com ¹³¹I no Hospital Garcia de Orta (HGO), entre Setembro de 2010 e Setembro de 2012.

Métodos: Estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos desses doentes. A dose de iodo a administrar foi calculada e individualizada para cada doente.

Resultados: Identificaram-se 61 indivíduos, 54 do sexo feminino (88,5%) e 7 do masculino (11,5%). A idade média de diagnóstico de DG foi 43,3 ± 15,4 anos e a de realização da terapêutica 48 ± 15,3 anos. Cinquenta e sete doentes (93,4%) foram pré-medicados com ATS, 47 com Metibazol e 10 com Propiltiouracilo. A dose média de ¹³¹I administrada foi 10 ± 3 mCi. Quanto ao resultado da terapêutica destaca-se eutiroidismo em 16,3% (8 casos) e hipotiroidismo em 57,2% (28 casos); persistência de doença ocorreu em 26,5% (13 casos), dos quais 8 iniciaram ATS, 1 foi submetido a cirurgia e 4 realizaram segunda terapêutica com ¹³¹I. Destes últimos, 3 desenvolveram hipotiroidismo e 1 manteve-se em hipertiroidismo.

Conclusão: Nos casos de DG estudados constatou-se um predomínio do sexo feminino. A maioria dos doentes foi medicada com ATS previamente à administração de ¹³¹I. Observou-se uma taxa de cura de 73,5%, com ausência de resposta em 26,5% dos casos. Dos 4 indivíduos submetidos a segunda terapêutica com ¹³¹I, 1 foi resistente mantendo-se em hipertiroidismo.

P018. FACTORES PREDITIVOS DE CURA E DE HIPOTIROIDISMO APÓS TERAPÊUTICA COM IODO RADIOACTIVO NA DOENÇA DE GRAVES

H. Vara Luiz¹, B. Dias Pereira¹, T. Nunes da Silva¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, S. Carmona², A.I. Santos², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Medicina Nuclear. Hospital Garcia de Orta. E.P.E.

Introdução: A terapêutica com iodo radioactivo (¹³¹I) na Doença de Graves (DG) proporciona cura em 69-75% dos casos. A literatura

não é consensual quanto aos factores associados à cura e ao desenvolvimento de hipotiroidismo nestes doentes.

Objetivo: Estudo dos factores preditivos de cura e de hipotiroidismo após terapêutica com ^{131}I na DG.

Métodos: Estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos dos doentes com DG submetidos a terapêutica com ^{131}I no Hospital Garcia de Orta, entre Setembro de 2010 e Setembro de 2012. Foram excluídos aqueles com follow-up < 1 ano. Como factores preditivos foram analisados simultaneamente o sexo, a idade, o doseamento de T4L prévio ao tratamento, o valor de TRABs e a dose de ^{131}I administrada. Esta foi calculada e individualizada para cada doente. Definiu-se cura como resultado de eutiroidismo ou hipotiroidismo. A análise estatística foi efectuada através de regressão logística binária utilizando SPSS 20.

Resultados: Identificaram-se 49 indivíduos, 44 do sexo feminino (89,8%) e 5 do masculino (10,2%). A idade média de realização da terapêutica foi $48,6 \pm 15,1$ anos. O valor médio dos doseamentos de T4L foi $3,3 \pm 1,6$ ng/dL e de TRABs $10,2 \pm 9,1$ UI/L. Foi administrada uma dose de ^{131}I de $10,1 \pm 3,1$ mCi. Observou-se associação entre valores mais baixos de TRABs e cura da DG (odds ratio ajustado 0,81, intervalo de confiança de 95% 0,67-0,97, $p = 0,021$). Sexo ($p = 0,766$), idade ($p = 0,532$), T4L ($p = 0,359$) e dose de ^{131}I ($p = 0,066$) não se associaram à cura. Não se constatou relação entre o desenvolvimento de hipotiroidismo e sexo ($p = 0,793$), idade ($p = 0,854$), T4L ($p = 0,793$), TRABs ($p = 0,283$) e dose de ^{131}I ($p = 0,117$).

Conclusão: Valores baixos de TRABs foram preditivos de cura da DG após terapêutica com ^{131}I , mas não se obteve relação entre as restantes variáveis e a cura. Não se demonstrou qualquer factor preditivo do desenvolvimento de hipotiroidismo. Estes dados sugerem que os indivíduos com DG e TRABs mais elevados podem necessitar de maior dose de ^{131}I para resolução do hipertiroidismo. O facto da amostra ser limitada pode ter impossibilitado a identificação de outras predições.

P019. A NEW MUTATION IN THYROID HORMONE RESISTANCE

A.F. Martins^{1,2}, J.M. Martins^{1,2}, S. do Vale^{1,2}, A.R. Gomes^{1,2}, G. Miltenberger-Miltenyi^{2,3}

¹Endocrine Department. Santa Maria Hospital. ²Lisbon Medical School. ³Genomed. Molecular Medicine Institute. Lisbon.

Introduction: Thyroid Hormone Resistance (THR) is a rare syndrome with fluctuating clinical course depending on complex genetic and molecular defects.

Case report: SCPR, a Caucasian female aged 23, was referred for endocrine consultation because of increased T4 levels. There was a mild goiter, with no evidence of thyroid dysfunction. Past medical history was negative with normal growth and neurophysiological development and regular menstrual cycles. There was no family history of thyroid disease. Analytical evaluation revealed TSH – 4,9 $\mu\text{U/mL}$ (0,4-4,0), FT3 – 7,8 pg/mL (1,8-4,2), FT4 – 2,6 ng/dL (0,8-1,9), TPOAb 11 U/mL (< 35), TgAb < 20 U/mL (< 40), TRAb < 1 (< 2). TRH test (200 μg , ev) revealed a normal but high TSH response up to 23 $\mu\text{U/mL}$ (5-25) and sellar NMR scan showed no abnormalities. No medical treatment was prescribed. Over the follow up period of 10 years thyroid function fluctuated with borderline high FT4 and TSH. Clinical course was marked by the development of obesity, depressive syndrome and the diagnosis of chronic fatigue syndrome. Over that period, either Hyperthyroidism or Hypothyroidism were diagnosed and treated at other institutions. Recently genetic testing revealed a new mutation on exon 10 of the β thyroid hormone receptor form c790G > T (p.Val264Phe) with unknown significance.

Discussion: Several important points are illustrated by this case. 1) thyroid function tests may fluctuate over time, only sometimes with clear evidence of THR. 2) clinical manifestations of the syndrome are multifactorial and the relation to thyroid hormone levels is far from clear;

3) interpretation of analytical abnormalities may be difficult with thyroid dysfunction commonly misdiagnosed; 4) medical treatment is controversial; 5) More than 100 mutations have been reported and the particular complexity of thyroid hormone effects – several isoforms of the receptor, homo- or heterodimerization of the receptor with the retinoid X receptor and dominant negative effects making the interpretation of the functional significance of new mutations difficult.

P020. QUANDO AS METÁSTASES PULMONARES, NUM DOENTE COM CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE, SE REVELAM UMA SEGUNDA NEOPLASIA: A PROPÓSITO DE DOIS CASOS

J. Simões Pereira, M.J. Bugalho

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Introdução: O Carcinoma Papilar da Tiróide (CPT) apresenta-se com metastização sistémica em < 10% dos casos, sendo a pulmonar a mais frequente. Relatam-se dois casos com envolvimento pulmonar em que este se revelou independente do CPT.

Casos clínicos: Caso 1. Mulher, 75 anos, submetida a tireoidectomia parcial (lobectomia direita) por nódulo, citologicamente benigno, com crescimento (33 mm-43 mm). Histologia: Adenoma folicular + CPT (0,4 cm), sem angioinvasão nem extensão extratiroideia. Três anos depois, na sequência de queixas de tosse e toracalgia direita, foram identificados nódulos pulmonares (o maior com 2,3 cm no lobo médio). Foi submetida a lobectomia média + lobectomia inferior direita + linfadenectomia. Histologia: metástases de CPT. Completou tireoidectomia. Diagnóstico anatomo-patológico: CPT (0,9 cm), sem angioinvasão. Enviada à consulta de Oncologia Tiroideia (OT) por metástases pulmonares de CPT. Analiticamente: TSH1. 95 $\mu\text{UI/mL}$, tiroglobulina (Tg) < 0,2 ng/mL sem anticorpos anti-Tg; ecografia cervical negativa. Questionou-se o diagnóstico de metastização pulmonar e pediu-se revisão dessa histologia com imunohistoquímica: tumor neuroendócrino do pulmão (TNEP) bem diferenciado (cam 5,2+, cromogranina+, sinaptofisina+, TTF-1-, Tg-). Caso 2. Mulher, 51 anos, ex-fumadora, história de tosse e hemoptises (3 anos de evolução). Realizou: TAC cervico-torácica: micronódulos pulmonares bilaterais, lesão dominante (1,5 cm) espiculada, lobo superior direito (LSD); ecografia cervical: nódulo (2,8 cm) com calcificações periféricas, citologia sugestiva de CPT; PET-FDG: nódulo tiroideu (SUV = 5,12) e do LSD (SUV = 2,41). Função tiroideia normal. Enviada à consulta de OT por suspeita de CPT com metastização pulmonar. Questionou-se o diagnóstico tendo-se repetido citologia: tumor folicular e realizado biópsia do nódulo pulmonar: adenocarcinoma (TTF-1+, Tg-). Submetida a tireoidectomia total e bilobectomia média e superior+linfadenectomia mediastínica. Histologia tiroideia: adenoma de células de Hurthle; pulmonar: TNEP, carcinóide atípico (CK7+, TTF-1+, cromogranina A+, sinaptofisina+, calcitonina+). Calcitonina sérica indetectável. Imunohistoquímica da tiróide em curso.

Discussão: Nas formas crípticas de metastização pulmonar, em doente com CPT, deve ponderar-se a hipótese de uma 2ª neoplasia. A insuficiência diagnóstica condiciona uma abordagem terapêutica inadequada.

P021. QUANDO O “WHITE KNIGHT” É UM CAVALEIRO NEGRO – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A.M. Silva, R. Sampaio, A. Duarte, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia; Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto. EPE.

Introdução: A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é uma técnica segura e de elevado poder diagnóstico na detecção de

patologia maligna da tiróide. Os critérios ecográficos sugestivos de malignidade ou benignidade têm assumido grande relevância na selecção de nódulos para CAAF. Os autores apresentam um caso de carcinoma papilar da tiróide detectado num nódulo que ecograficamente aparentava características de benignidade.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, de 36 anos de idade, observada em primeira consulta de Endocrinologia em janeiro de 2013 por tumor folicular. Tinha antecedentes de tiroidite de Hashimoto diagnosticada em outubro de 2012, durante a investigação de hipotireoidismo subclínico. Na mesma data fez ecografia da tiróide que revelou um bócio volumoso (LD: 68 × 23 × 20 mm; LE 66 × 21 × 23 mm), com ecoestrutura heterogénea e hipocogénica, destacando-se dois nódulos no lobo esquerdo, um dominante de 23 mm hiperecogéneo, de contornos bem definidos e outro com 19 mm, hipocogéneo e de contornos mal definidos. Trazia citologia do exterior, ecoguiada e dirigida ao nódulo dominante, que revelava tratar-se de tumor folicular. A doente foi submetida a tiroidectomia total em abril de 2013. O estudo histológico demonstrou a existência de um carcinoma papilar variante folicular, com 2 cm, no lobo esquerdo, encapsulado e com focos de multicentricidade no lobo contralateral.

Discussão: No caso demonstrado, o nódulo dominante submetido a CAAF apresentava características ecográficas de benignidade e revelou tratar-se de um carcinoma papilar multifocal. A hipocogenicidade do nódulo ipsilateral não se relacionou com o diagnóstico de malignidade. Os autores pretendem alertar para a presença de carcinomas foliculares e variantes foliculares de carcinomas papilares que podem exibir iso ou hiperecogenicidade na ecografia, podendo ser erradamente considerados como benignos na avaliação inicial. Os critérios ecográficos de malignidade/benignidade, sendo importantes, não devem ser exclusivos na selecção de nódulos para citologia.

P022. RADIOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA E RISCO DE SEGUNDO CANCRO PRIMÁRIO DA TIROIDE – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

L. Raposo, P. Fernandes, N. Lunet

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO). Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP).

Introdução: A radioterapia do cancro da mama reduz a recorrência da doença e a mortalidade mas associa-se a um aumento do risco de segundo cancro primário (SCP). Tratando-se de um órgão radiosensível, a tiroide poderá ser mais vulnerável à radioterapia no cancro da mama. Avaliámos por revisão sistemática e meta-análise o efeito da radioterapia do cancro da mama no desenvolvimento de SCP da tiroide.

Métodos: Pesquisámos as bases de dados Pubmed e SCOPUS, desde o seu início até fevereiro de 2013 e seleccionámos os artigos que quantificavam a relação entre o tratamento do cancro da mama com radioterapia e a ocorrência de um SCP da tiroide, ou que disponibilizavam estimativas de incidência de SCP em mulheres tratadas com e sem radioterapia (n = 14). Calculámos estimativas conjuntas de risco relativo (RR_{MA}) e de razão de incidência padronizada (SIR_{MA}) usando um modelo de efeitos aleatórios, e quantificámos a heterogeneidade com a estatística I².

Resultados: A associação entre o tratamento do cancro da mama com radioterapia e SCP da tiroide correspondeu a um RR_{MA} de 0,87 (IC95% 0,61, 1,25, I² = 0%). Em 5 estudos que avaliaram a razão de incidência padronizada para mulheres submetidas ou não a radioterapia a SIR_{MA} foi 1,18 (IC95 0,96, 1,45, I² = 0%) e 1,06 (IC95% 0,91, 1,24, I² = 0%), respetivamente. Em dois estudos que avaliaram os casos de SCP diagnosticados antes ou após 10 anos de

seguimento a SIR_{MA} foi respetivamente de 1,24 (IC95% 1,00, 1,53, I² = 0%) e 1,53 (IC95% 1,01, 2,31, I² = 0%). Apenas um estudo, avaliou o tipo histológico do cancro da tiroide, sugerindo maior risco para carcinoma folicular.

Conclusão: Não se observam diferenças estatisticamente significativas entre radioterapia do cancro da mama e SCP da tiroide. Contudo, são necessários mais estudos com seguimento longo e considerando diferentes tipos histológicos de cancro da tiroide para que se atinjam conclusões definitivas.

P023. TIROGLOBULINA NO LAVADO DA AGULHA EM ADENOPATIAS CERVICAIS NO DIAGNÓSTICO INICIAL DE CARCINOMA PAPILAR DA TIROÍDE

C. Ribeiro, S. Paiva, S. Gouveia, M. Melo, M.J. Martins, G. Fernandes, F. Leitão, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Anatomia Patológica; Serviço de Patologia Clínica. CHUC-EPE.

Objetivo: O doseamento da tiroglobulina (TG) no lavado da agulha no contexto da realização de punção para citologia aspirativa de adenopatias cervicais é um importante método de diagnóstico nos doentes com antecedentes de carcinoma papilar da tiróide. Apresentam-se alguns casos clínicos, nos quais este método revela o seu valor no diagnóstico inicial de carcinoma papilar da tiróide.

Métodos: Desde 2007 que o doseamento da TG no lavado da agulha foi implementado no nosso Serviço, ao efetuar citologias em adenopatias suspeitas. Descrevem-se 13 doentes que foram referenciados à consulta de tiróide, com adenopatias cervicais, que foram submetidos a este procedimento.

Resultados: Dos 13 doentes estudados, a TG no lavado da agulha estava elevada em 10 (normal se TG < 0,2 e elevado se TG > 10 ng/ml). Nestes, a citologia dos gânglios revelou metástases de carcinoma papilar (3), suspeito de tumor da tiróide (1), insuficiente (3), adenite reaccional (2) e lesão quística (1). O diagnóstico de carcinoma papilar da tiróide foi confirmado nos 8 doentes com TG elevada que já foram submetidos a tiroidectomia, havendo 2 doentes ainda a aguardar cirurgia. Dos 3 doentes com níveis de TG indoseáveis, 2 tinham D. Hodgkin e o 3º, nódulo colóide.

Conclusão: O doseamento da TG no lavado da agulha dos gânglios linfáticos provou ser uma mais valia no diagnóstico do carcinoma papilar da tiróide. Em conjunto com os resultados da citologia, permite um diagnóstico mais precoce. Este método assume uma particular relevância devido ao elevado grau de citologias insuficientes nas adenopatias (especialmente nas quísticas).

P024. EXPRESSÃO DAS ISOFORMAS DA OSTEOPONTINA EM TECIDOS DE TIROÍDE

L. Bueno Ferreira, C. Tavares, R. Batista, H. Prazeres, E. Gimba, P. Soares

Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto. Departamento de Patologia e Oncologia. Faculdade de Medicina do Porto. Universidade Federal Fluminense – Rio das Ostras. Rio de Janeiro. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. Brasil.

O cancro da tireóide é a malignidade mais comum do sistema endócrino e sua incidência é estimada para 122.000 casos no mundo. O carcinoma papilar da tireóide (CPT) é o tipo mais comum dentre os tumores malignos da tireóide, compreendendo cerca de 80-85% dos casos. Apesar da estabelecida relação entre ativação de oncogenes e o carcinoma da tireóide, pouco se sabe sobre os

mecanismos moleculares que controlam o estabelecimento e manutenção do fenótipo neoplásico deste tipo tumoral. Sendo assim, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos no intuito de desvendar os mecanismos moleculares que promovem a tumorigênese e progressão destes tumores. Dentre os produtos gênicos expressos de maneira aberrante no carcinoma papilar da tireóide, inclui-se a proteína osteopontina (OPN). A OPN é uma fosfoproteína da matriz extracelular e sua expressão está aumentada em diversos tumores (prostata, mama, ovário). Este gene dá origem a três isoformas (OPNa, OPNb e OPNc), as quais têm demonstrado funções específicas em diferentes neoplasias. Neste estudo pretendemos avaliar o perfil de expressão de RNA mensageiro das diferentes isoformas de OPN em tecidos de tireóide normal, adenomas de tireóide, carcinoma papilar da tireóide e carcinoma Hurtle assim como em linhas celulares da tireóide com ativação de diferentes oncogenes. Verificamos que as isoformas OPNa e OPNb apresentaram altos níveis de expressão de RNA mensageiro em carcinoma papilar de tireóide quando comparado com tecidos normais, adenomas e carcinoma de Hurtle. A isoforma OPNc não apresentou alteração de expressão nos tecidos avaliados. Em linhas celulares da tireóide verificamos expressão diferencial das três isoformas de OPN, sendo a OPNa a mais expressa, embora não encontrássemos qualquer relação com o perfil genético das linhas celulares.

P025. EFEITO DO SILENCIAMENTO DO BRAF NA EXPRESSÃO DO NIS EM LINHAS CELULARES DE TUMORES DA TIROIDE COM DIFERENTES CONTEXTOS GENÉTICOS

C. Tavares^{1,2}, C. Salgado¹, R. Baptista¹, H. Pópulo¹, P. Soares^{1,2}

¹Instituto de Patologia e Imunologia Molecular; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Os tumores da tiroide são, de entre os tumores endócrinos, aqueles com maior frequência. O seu tratamento consiste, na maioria dos casos, em cirurgia seguida por tratamento com iodo radioativo (¹³¹I) para destruição de possíveis remanescentes e/ou metástases. O ¹³¹I é também utilizado com fins diagnósticos, permitindo a obtenção de imagens do tumor e/ou metástases, sendo possível uma avaliação da doença a longo do tempo. O NIS é uma glicoproteína presente, quase exclusivamente, na membrana basolateral das células foliculares da tiroide, responsável pelo transporte de iodo da corrente sanguínea para o interior da célula, para posterior síntese das hormonas tiroideias (Um et al. Gene Therapy. 2012;19:435-42; Presta et al. Gene Therapy. 2005;5:80). Um dos principais problemas no tratamento dos doentes com tumores da tiroide prende-se com o facto de alguns deles perderem a expressão do NIS e, conseqüentemente, a capacidade de incorporar o iodo, tornando-se resistentes à terapia e indetetáveis nos exames diagnósticos (Presta et al. Gene Therapy. 2005;5:80; Hou et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:820-8). Os mecanismos moleculares subjacentes à perda de expressão do NIS permanecem desconhecidos, no entanto, alguns estudos em tumores humanos da tiroide, associam a perda de expressão desse gene, assim como a perda da sua localização membranar, à presença da mutação do BRAFV600E (Hou et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:820-8; Riesco-Eizaguirre et al. Endocrine Related Cancer. 2006;13:257-69). Essa mutação é a alteração genética mais frequentemente encontrada em tumores papilares da tiroide e resulta na ativação constitutiva da via das MAPK (Mitogenic Activated Protein Kinase). Para estudar o impacto do BRAF na expressão do NIS, recorremos a linhas celulares de tumores da tiroide portadoras de diferentes contextos genéticos e procedemos ao silenciamento do BRAF pela técnica de RNA de interferência. Usando a técnica de western blot, avaliámos o sucesso do silenciamento e o estado de ativação da via das MAPK (avaliando a expressão de pERKS) e finalmente, a expressão do NIS. As alterações

da expressão do NIS foram posteriormente relacionadas com o perfil mutacional das linhas celulares em questão, silenciadas para o BRAF.

P026. CALCITONINA NO ASPIRADO DE ADENOPATIAS CERVICAIS EM DOENTES COM CMT: A NOSSA EXPERIÊNCIA

T. Martins¹, T. Azevedo¹, J. Santos¹, N. Cunha², F. Valido², O. Ilhéu³, F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Patologia Clínica;

³Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia FG-EPE de Coimbra.

Introdução: As metástases ganglionares são frequentes no CMT. A citologia é por vezes insuficiente ou inconclusiva. O doseamento de tiroglobulina no lavado já é um método bem estabelecido mas quanto ao doseamento de calcitonina no lavado da agulha (CT-L) a bibliografia é escassa e poderá ter um importante contributo para o diagnóstico.

Objetivo: Apresentamos a nossa experiência na identificação de metástases ganglionares de CMT através do doseamento de CT-L obtido por punção ecoguiada de adenopatias suspeitas.

Métodos: 18 doentes com idades compreendidas entre 39-91 anos (média = 81,06 anos) e com o diagnóstico de CMT ou suspeita do mesmo foram submetidos a punção aspirativa com doseamento de CT-L em adenopatias suspeitas. Foram efetuadas 37 punções aspirativas com doseamento de CT-L utilizando o método imunométricoquimioluminiscente (IMMULITE2000). Considerámos positivos os valores de CT-L > 10 pg/ml.

Resultados: Das 37 punções realizadas a CT-L foi positiva em 19 doentes com valores compreendidos entre 28 e > 200.000 pg/ml, tendo sido negativa nos restantes. Dos 19 resultados positivos, 8 tiveram citologia inconclusiva, 9 metástases de CMT e 2 adenite reacional. Dos 8 doentes com citologia inconclusiva confirmou-se, histologicamente, a presença de metástases em 4. Os restantes não foram operados por idade avançada, doença disseminada, múltiplas cirurgias e o último encontra-se sob controlo por apresentar CT-L = 30. Dos 9 doentes com citologia de metástases confirmou-se histologicamente a presença de metástases em 8 e recidiva local num doente. Dos 2 doentes com citologia de adenite reacional, um foi operado confirmando-se a presença de metástases e o outro encontra-se sob controlo. Dos 18 doentes com CT-L negativa, 5 apresentaram citologia inconclusiva, 10 adenite reacional, glândula parótida e submaxilar nos 2 restantes. Embora não exista confirmação histológica em todos os casos, não foram identificados falsos positivos ou falsos negativos. Nos doentes com confirmação histológica a sensibilidade foi de 100%.

Conclusão: A CT-L após biópsia aspirativa é uma técnica simples, facilmente executável. Esta técnica apresentou maior sensibilidade que a citologia e deve ser considerada complementar ao estudo citológico podendo ser particularmente útil naqueles casos em que o estudo citológico é inconclusivo.

P027. OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DE FOCOS INDEPENDENTES DE MICROCARCINOMA PAPILAR E MEDULAR DA TIROIDE

A. Gonçalves¹, E. Nobre¹, A.M. Palha², E. Piloto¹, M. Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Nutrição;

²Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria.

Introdução: As descrições de focos independentes de carcinomas de células com origem embrionária diferente são escassas na literatura. Não existe consenso relativamente às hipóteses de mecanismo subjacente. **Objetivo:** descrever achado incidental de

focos independentes de microcarcinoma papilar e medular, rever literatura associada.

Caso clínico: Mulher, 67 anos, submetida a tireoidectomia total por bócio multinodular (BMN), com lesão folicular de significado indeterminado. Antecedentes familiares: irmã de 74 anos com carcinoma papilar da tireoide. Exame anatomopatológico revelou hiperplasia nodular e dois focos independentes de microcarcinoma: microcarcinomapapilar (MCP), 3 mm, padrão clássico, mais de 1 mm margem cirúrgica e microcarcinoma medular (MCMT), 5 mm, capsulado, padrão sólido, menos de 1 mm da margem cirúrgica, sem invasão vascular. Foi estadiada como baixo risco de recorrência e iniciou Lt4 com objectivo de TSH-0,1-0,5 mU/L. Excluiu-se feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Teste genético pendente. Ecografia sem imagens suspeitas. Laboratório: tiroglobulina indoseável, AATg negativos, níveis de calcitonina (Ct) e antigeneo carcinoembrionário (CEA) doseáveis, em valores sobreponíveis aos de um mês pós-operatório, com máximo de 6,9 pg/mL e 1,4 ng/mL respectivamente. Não se doseou calcitonina pré-operatóriamente.

Discussão: Cerca de 0,3% dos CMT são diagnosticados incidentalmente em BMN. A doente descrita não apresenta história familiar/pessoal de risco, pelo que a probabilidade de síndrome hereditária é de 5-6%. Se o teste genético for positivo, estamos à espera de uma mutação com pouca penetrância. Apesar de distar menos 1 mm da margem, tratando-se de um CMT de 5 mm, capsulado, com níveis de Ct e CEA modestos, não se indicou disseção do compartimento central profilática. Embriologicamente, as células parafoliculares-C derivam da neuroectoderme, e as células epiteliais foliculares da endoderme. Os precursores de ambas migram através do corpo ultimobrânquial antes de serem incorporadas na tireoide. Na literatura existem duas hipóteses principais de mecanismo de carcinogénese, que serão discutidas neste trabalho. A propósito deste caso, revimos a literatura relativa à relevância do doseamento de níveis séricos de calcitonina no estudo de nódulos da tireoide.

P028. NÓDULO TIROIDEU: PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

A. Gonçalves¹, S. Vale², E. Nobre¹, M. Mendes Almeida³, L. Fernandes⁴, M.I. Vila Lobos⁵, H.S. Ismail⁵, C. Duarte⁵, E. Piloto¹, M. Mascarenhas¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Nutrição;

²Serviço de Hematologia; ³Serviço de Anatomia Patológica;

⁴Serviço de Imagiologia; ⁵Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Santa Maria.

Introdução: 2% das neoplasias da tireoide são de origem hematológica. A leucemia linfocíticacrónica (LLC) corresponde a 3-4% das neoplasias da tireoide de origem hematológica. São escassos na literatura relatos em que a primeira manifestação é tireoideia. Objetivo: Apresentar um caso em que a investigação de um nódulo da tireoide conduziu ao diagnóstico de LLC.

Caso clínico: Mulher, 85 anos, com BMN, sem adenopatias, eutiroideia (TSH-0,5 uU/mL (0,4-4,0), AATg-TPO negativos). Relatório de CA do nódulo dominante, (instituição privada), descrevia “proliferação linfoide monomórfica” e sugeria “biópsia por agulha”. Discutiu-se o caso com a anatomia patológica. Na impossibilidade de reaver as lâminas para revisão, repetiu-se CA. Pediu-se adicionalmente, gamagrafia(GG) da tireoide, e hemograma, apesar de a doente negar sintomas constitucionais. A citologia aspirativa não-ecoguiada revelou tireoidite linfocítica. A cintigrafia mostrou baixa captação global; no hemograma identificaram-se leucócitos-173,4 × 10⁹, com linfocitose (94%). Encaminhou-se a doente para consulta hematologia e pediu-se CA-ecoguiada com imunofenotipagem por citometria de fluxo que revelou “infiltração tireoideia por população monótona de blastos, o fenótipo foi compatível com LLC/neoplasia de células-B

maduras. Em consulta de hematologia, a imunofenotipagem do sangue periférico foi sobreponível à do aspirado da tireoide. Iniciou quimioterapia (rituximab e clorambucilo) com boa resposta. Em Agosto-2013 o hemograma revelou: leucócitos, 4.000 × 10⁶ cel/L e 18,5% linfócitos. A tc no final do tratamento mostrou: “tireoide com marcada heterogeneidade, esboçando múltiplas áreas nodulares hipodensas. Sem evidência de adenomegalias ou outras imagens suspeitas. A GG (Novembro-2013) mostra “aumento dos níveis de captação no terço médio inferior do lobo direito, com hipocaptação do restante parênquima”.

Discussão: A LLC corresponde a 3-4% das neoplasias hematológicas tireoideias. Neste caso, a primeira citologia foi compatível com tireoidite autoimune, no entanto, a paciente apresentava anticorpos anti-tiroideus negativos. A diferenciação histológica destas duas entidades é difícil apenas através de citologia simples. A CA com imunofenotipagem por citometria de fluxo permitiu o diagnóstico e a doente respondeu adequadamente ao regime de quimioterapia.

P029. TROMBO TUMORAL NA VEIA JUGULAR INTERNA E CARCINOMA FOLICULAR DA TIROIDE

M.L. Godinho de Matos¹, J.M. Coutinho², P. Tavares², P. Baptista³, H. Valentim³, J.M. Castro⁴, H. Rodrigues⁴, A. Milheiro⁵, A. Lazaro⁵, M. Oliveira⁶, B. Leite⁷, N. Carrilho⁷, N. Costa⁸, A. Afonso¹, F. Fonseca¹, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Cirurgia; ³Serviço de Anatomia Patológica; ⁴Serviço de Radiologia. Hospital de Curry Cabral. ⁵Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica; ⁶Serviço de Cirurgia Vascular; ⁷Serviço de Anatomia Patológica; ⁸Serviço de Radiologia. Hospital de Santa Marta. Centro Hospitalar Lisboa Central. EPE.

Introdução: Trombos tumorais nas grandes veias do pescoço são raros e podem ser causados por neoplasias da Tireoide. Aumentam a probabilidade de metástases pulmonares.

Caso clínico: Homem 65 anos, com Bócio nodular único volumoso há 1,5 anos, sem queixas compressivas ou aumento recente. Sem familiares com patologia tireoideia. Provas de função tireoideia normais. Ecografia e TC Pescoço revelaram LE 96 × 63 × 59 mm, até ao opérculo torácico; nódulo ocupando todo lobo, sólido e homogéneo, com calcificações; desvio da traqueia sem redução de calibre. Citologia eco guiada suspeita (carcinoma papilar). Submetido a tireoidectomia total e linfadenectomia do compartimento central e lateral esquerdo. No intraoperatório constatou-se invasão tumoral intravascular nas veias jugular e subclávia esquerdas, com remoção parcial do trombo tumoral. Pós-operatório sem intercorrências. Histologia do nódulo, tecidos peri-tumorais e trombo tumoral foi de carcinoma folicular da tireoide pT4a N0 Mx. Gânglios sem metástases. Iniciou terapêutica com L-tiroxina. TC e RMN pós-operatórias mostraram preenchimento trombótico quase total da veia jugular interna esquerda, encontrando-se permeáveis o tronco venoso braquiocefálico esquerdo e o sistema arterial. Submetido a 2ª cirurgia por equipa multidisciplinar com ressecção de massa tumoral residual, tecidos peri-tumorais e remoção do trombo na veia jugular interna. Histologia: carcinoma folicular e o segmento de veia com trombose sem neoplasia. TCTórax pós 2ª cirurgia com múltiplos nódulos infra centimétricas no parênquima pulmonar, maior no lobo superior direito (9 mm). Referenciado ao IPO para terapêutica com iodo radioativo.

Discussão: Neste caso clínico sobressai a agressividade do tumor, com invasão peri-tumoral e venosa, somente constatadas no intraoperatório e que a clínica não permitiu antever. A cirurgia multidisciplinar foi determinante nesta situação. Trombos tumorais em grandes vasos do pescoço aumentam a probabilidade de metástases pulmonares e eventual síndrome da veia cava superior, implicando um diagnóstico precoce, intervenção cirúrgica multidisciplinar imediata e terapêutica com iodo radioativo.

P030. TIROIDITE AUTO IMUNE E CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDE: COINCIDÊNCIA OU NÃO?

L.M. Godinho de Matos¹, A. Afonso¹, A. Fonseca¹, A. Agapito¹, A. Lazaro², N. Carrilho³, P. Tavares⁴, J. Coutinho⁴

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica; ³Serviço de Radiologia; ⁴Serviço de Cirurgia. Hospital de Curry Cabral. Centro Hospitalar Lisboa Central EPE.

Introdução: A correlação entre tiroidite auto imune e carcinoma papilar da Tireoide continua controversa, sendo necessários estudos com follow-up mais longos.

Caso clínico: Mulher, 26 anos, com tiroidite auto imune, hipotireoidismo e um nódulo calcificado. Testes de função tiroideia revelaram TSH 56,5 uUI/ml (n 0,4-4) com AAT positivos. Ecografia da Tireoide mostrou glândula com volume normal, heterogênea, hipocogênica, com micro nódulos sugerindo tiroidite e um nódulo calcificado no LE (16 mm). Foi tratada com L-Tiroxina 100 mg/dia ficando em eutireoidismo (TSH 0,69 uUI/ml). Um ano mais tarde, surgiram mais nódulos na Tireoide e aumento num nódulo cervical. Testes de função tiroideia normais. Ecografia Tiroideia apresentava 2 nódulos no LE (17 e 11 mm) e um nódulo cervical (13,8 mm) não suspeito. TC Pescoço confirmou nódulos na Tireoide, calcificação LE com 6,4 mm e múltiplas adenopatias cervicais inferiores 14 x 7,7 mm. Citologia eco guiada do nódulo calcificado do LE (17 mm) revelou carcinoma papilar da Tireoide. Submetida a tireoidectomia total e linfadenectomia do compartimento central. Histologia confirmou carcinoma papilar da Tireoide, com extensão extra tiroideia e metástases em 2 gânglios (pT3, N1a, Mx). Hipocalcemia transitória no pós-operatório, controlada com cálcio p.os. A doente foi tratada com L-tiroxina e referenciada ao IPO para iodo radioativo.

Discussão: Apresentamos um caso de carcinoma papilar da Tireoide associado a tiroidite auto imune que questiona a existência de correlação entre estas duas patologias. Existem referências contraditórias na literatura: estudos baseados em citologias aspirativas não encontraram correlação estatisticamente significativa, enquanto estudos baseados em cirurgia da Tireoide referem uma correlação positiva entre as duas patologias. Alguns estudos sugerem uma ligação genética entre carcinoma papilar da Tireoide e tiroidite auto imune.

P031. MICROCARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE INCIDENTAL

A.M. Balsa, R. Dantas, J. Guimarães, C.S. Pereira

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar do Baixo Vouga.

Introdução: A incidência de carcinoma papilar da tiróide tem vindo a aumentar progressiva e significativamente. Tal poder-se-á dever a uma maior taxa de deteção por maior recurso a técnicas diagnósticas como ecografia da tiróide e citologia aspirativa. Na metanálise de Valle et al foi encontrada uma prevalência de carcinoma e microcarcinoma papilar em 0,14 a 7,6% das autópsias efetuadas.

Resultados: Foram consultados os processos clínicos dos doentes seguidos em consulta de decisão terapêutica de tiróide no CHBV entre Janeiro de 2012 e Setembro de 2013. Em 18,5% dos doentes submetidos a intervenção cirúrgica por citologia aspirativa de agulha fina Bethesda III e em 20% dos doentes citologia benigna ou colóide o subsequente exame histológico revelou a presença de microcarcinoma papilar. Após um *follow-up* médio de 27,8 meses nenhum manifestou evidência de doença persistente ou recorrente.

Conclusão: A elevada deteção incidental de microcarcinoma papilar em autópsias e após tireoidectomia por patologia benigna testemunha o seu carácter indolente. Não foi comprovado o benefício

do recurso a terapêutica ablativa com I131 após tireoidectomia. Mesmo a intervenção cirúrgica após deteção por CBA chega a ser contestada: no estudo observacional de Ito et al é proposto que em microcarcinomas unifocais sem metastização ganglionar se pode optar por vigilância clínica em detrimento da intervenção cirúrgica imediata. O desafio consiste em definir quais as situações em que se deverá adotar uma postura menos agressiva e quais as situações que constituem maior risco de doença recorrente ou metastática.

P032. METÁSTASE ÓSSEA DE TUMOR DA TIRÓIDES EM EVIDÊNCIA HISTOLÓGICA DE MALIGNIDADE

N. Vicente¹, L. Barros¹, M. Melo¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, L. Cardoso¹, R. Dantas¹, H. Garcia², C. Marinho², F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. EPE.

Introdução: O carcinoma folicular da tiróide associa-se com alguma frequência a metastização óssea. Para além de condicionar diminuição da sobrevivência, reduz significativamente a qualidade de vida, originando dor, fraturas e compressão medular.

Caso clínico: Mulher, 56 anos, seguida em consulta por bócio multiheteronodular simples desde 2005. Os estudos citológicos revelaram nódulo colóide (2006) e tumor folicular (2008). Em Agosto de 2008 foi submetida a tireoidectomia total (hiperplasia nodular com nódulo à direita em transformação adenomatosa). Em Junho de 2012, inicia dorsolombalgia de intensidade crescente, motivando vários episódios de urgência e seguimento subsequente em consulta de Medicina Interna. Efetuada TC toraco-abdominal em Junho de 2012 que mostrou "ligeira destruição do corpo vertebral de D8 e lesão osteolítica na 5ª costela esquerda", procedendo-se em seguida a biópsia guiada por TC, que foi inconclusiva. Realizada PET-FDG em Maio de 2013, que identificou imagens hipermetabólicas de localização correspondente às lesões esqueléticas osteolíticas. Por progressão dos sintomas, a doente foi internada em Julho de 2013. Repetiu biópsia de lesão óssea vertebral, cuja morfologia e características imunohistoquímicas eram compatíveis com lesão primária da tiróide; tiroglobulina sérica 2.783 ng/mL (1,6-60). Para controlo das dores e paraparesia, foi submetida a radioterapia (20 Gy/5 frações) e transferida para o Serviço de Endocrinologia para decisão terapêutica. A revisão histológica da peça de tireoidectomia total excluiu novamente malignidade. Após articulação com Ortopedia, foi submetida a exérese do arco posterior e corpo vertebral de D8 com estabilização da coluna de D5-D11. Encontra-se no pós-operatório aguardando terapêutica com ¹³¹I.

Discussão: Estão descritos casos de metastização à distância em patologia nodular da tiróide sem evidência histológica de malignidade. Têm sido apontadas como hipóteses justificativas, dificuldades na análise do estudo histológico, que tem vindo a evoluir, variantes de tumores de difícil diagnóstico diferencial ou causas ainda indeterminadas. Apresenta-se revisão de casos semelhantes descritos na literatura.

P033. CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE COM ÁREAS DE METAPLASIA ÓSSEA E MEDULA ÓSSEA HEMATOGÊNEA

J. Couto¹, R. Martins¹, A.P. Santos¹, C. Lobo², T. Dias³, I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica; ³Serviço de Cirurgia Oncológica. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto.

Introdução: A presença de metaplasia óssea (MO) em qualquer tecido ou órgão, ao contrário de calcificação, constitui um achado raro. A sua etiopatogenia não se encontra esclarecida, podendo estar relacionada com isquemia, necrose ou inflamação intratumoral.

A hematopoiese extra-medular (HEM) foi descrita em vários órgãos, sendo rara na tireóide e pode estar associada a beta-talassemia e a doenças mieloproliferativas crônicas.

Caso clínico: Mulher de 56 anos, com antecedentes pessoais patológicos e familiares irrelevantes que, por ter notado tumefação cervical esquerda, realizou TC cervical, sendo identificada lesão sugestiva de quisto braquial. O resultado da punção biópsia aspirativa da mesma foi inconclusivo. Foi submetida a esvaziamento cervical conservador à esquerda e o exame histológico (EH) mostrou que a referida tumefação correspondia a metástase ganglionar (MG) de carcinoma papilar da tireóide (CPT). Foram ainda identificadas outras MGs (níveis, II, III e IV). Foi orientada para a nossa Instituição, onde foi realizado TC cervical: dois nódulos hipocaptantes na tireóide, um no lobo direito (LD) e outro no lobo esquerdo (LE), ambos com 14 mm de maior diâmetro, sem outras alterações. Foi submetida a tireoidectomia total e esvaziamento do compartimento central. O EH revelou: CPT multifocal bilateral, variante clássica no LE (maior foco com 23 mm) e variante folicular e oncocítica no LD (maior foco com 2 cm). Foi verificado padrão de crescimento infiltrativo, invasão vascular e extensão extratiroideia. Não foram identificadas MGs. No maior foco de CPT do LE, eram evidentes áreas de MO e de HEM. O hemograma realizado não apresentava alterações. Seguiu-se a realização de terapêutica ablativa com iodo-131 e a cintigrafia após a mesma não evidenciava focos de fixação suspeitos. À data da última avaliação, não apresentava evidência de doença.

Discussão: É descrito o caso de uma doente sem evidência de doença hematológica, com diagnóstico de CPT com áreas de MO e HEM, associação que não foi encontrada na literatura revista. É importante a exclusão de patologia hematológica em doentes com evidência de HEM.

P034. METÁSTASES TIROIDEIAS DE MELANOMA DA MUCOSA NASAL – CASO CLÍNICO

S. Belo^{1,2}, A. Magalhães^{1,2}, L. Costa³, J. Costa⁴, J. Capela⁵, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Otorrinolaringologia; ³Serviço de Anatomia Patológica; ⁴Serviço de Cirurgia, Grupo de Cirurgia Endócrina. Centro Hospitalar de São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A glândula tiroideia é um local pouco frequente de doença neoplásica secundária, sendo as neoplasias renais as que mais frequentemente apresentam metastização tiroideia. As metástases tiroideias de melanoma são casos extremamente raros. O melanoma da mucosa nasal, uma entidade por si já bastante rara, apresenta metastização mais frequente para o pulmão, fígado e osso.

Caso clínico: Mulher de 84 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia no contexto de bócio multinodular e alteração da função tiroideia. Em seguimento, à data da primeira avaliação, em consulta de ORL para estudo de pólipos intranasal. Apresentava história de bócio multinodular com diagnóstico há 30 anos e seguimento prévio em consulta de cirurgia tendo sido proposta tireoidectomia total que não efetuou. Sem história prévia de alteração da função tiroideia ou exposição a radiações ionizantes. Sem história familiar de patologia tiroideia. Referia dispneia, disfagia e disfonía com instalação ao longo do último ano. Negava sintomas sugestivos de hipo ou hiperfunção. A ecografia tiroideia revelava glândula aumentada de volume (lobo direito com 8,2 × 4,2 × 5 cm e lobo esquerdo com 8 × 3,4 × 4,7 cm), com múltiplos nódulos hiper e hipocogénicos, os maiores com 3,5 cm no lobo esquerdo e 2,1 cm no lobo direito, e estudo analítico com hipertiroidismo subclínico (TSH 0,15 mUI/L). Foi solicitado estudo com TRAB's e

cintigrafia tiroideia e iniciou terapêutica com metibasal 5 mg, 1 cp/dia. A biópsia do pólipo estabeleceu o diagnóstico de melanoma da mucosa nasal e em RM de estadiamento foi quantificada diminuição do lúmen traqueal > 50%. A doente foi submetida a polipectomia e no mesmo tempo cirúrgico a tireoidectomia total cuja histologia revelou metástases multifocais de melanoma. Não se evidenciaram outras metástases.

Discussão: A doença neoplásica secundária tiroideia é extremamente rara. O tratamento passa pela cirurgia sendo as restantes opções terapêuticas, quimio ou radioterapia, dirigidas e em função do tumor primário.

P035. CARACTERIZAÇÃO DE UMA AMOSTRA DE DOENTES COM CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDEIA COM ANTICORPOS ANTITIROGLOBULINA POSITIVOS DURANTE O SEGUIMENTO

F. Serra¹, P. Font², S. Prazeres², D. Madureira², H. Simões¹, C. Saraiva¹, V. Leite³

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz. CHLO. Lisboa. ²Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica; ³Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: A existência de anticorpos anti-Tg (AATg+) no seguimento de doentes com carcinoma do epitélio folicular da tiroideia (CEFT) pode causar falsos negativos no doseamento da tiroglobulina (Tg) e/ou indicar recidiva/persistência de doença. Porém, muitos casos de AATg+ no seguimento de CEFT não traduzem doença oncológica.

Objetivo: Caracterizar uma população com CEFT e AATg+ durante o seguimento após tireoidectomia, relativamente a parâmetros histológicos e significado prognóstico.

Métodos: Análise retrospectiva dos registos clínicos da consulta de oncologia tiroideia do IPOFGL. AATg doseados por Unicap-Thermofisher®. Análise estatística em SPSS®.

Resultados: Identificámos 100 doentes com carcinomas papilares (CP), 85% mulheres, idade 51,5 ± 18,5 anos. Tempo de seguimento pós-tireoidectomia: mediana 37,5 meses. Variantes histológicas: 72 CP clássico, 28 CP variante folicular, 9 outras variantes de CP. Relativamente à situação clínica final, encontrámos 36% com persistência/recidiva de doença, 11% com persistência/recidiva tratada, 50% sem doença localizável e 3% situação indefinida. Os doentes com AATg+ eram 78% no início do seguimento, e 86% no final. Em situações de recidiva/persistência localizável, os títulos máximos de AATg foram significativamente maiores que nos casos sem evidência de doença (mediana: 2.431 IU/mL vs 977 IU/mL; p < 0.001). A presença de THx associou-se a menor ocorrência de invasão vascular ($\chi^2 = 0,008$), metástases ganglionares ($\chi^2 < 0,001$), e recidiva/persistência ($\chi^2 < 0,001$). Não encontrámos associação significativa entre as restantes variáveis histológicas e a presença de THx. Não encontrámos diferença significativa nos títulos máximos de AATg entre os doentes com THx e os restantes.

Dimensão	24,4 ± 16,3 mm
Metástases ganglionares/distantes	57%/6%
Invasão extra-tiroideia	54%
Invasão vascular/linfática	28%/2%
Áreas pouco diferenciadas	4%
Multifocal	38%
Tiroidite histológica (THx)	49%

Conclusão: Os AATg+ dificultam o seguimento dos doentes com CEFT. Metade dos casos de CEFT com AATg+ no seguimento não apresentaram doença localizável. Situações de recidiva/persistência

de doença apresentaram títulos de AATg mais elevados que as restantes. A presença de THx associou-se a prognóstico favorável, mas não implicou maiores títulos de AATg.

P036. ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA DE METÁSTASES PULMONARES DE CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIRÓIDE DE EVOLUÇÃO ATÍPICA

H. Marques, A. Garrão, O. Cid, A.L. Catarino, F. Rosário, L. Duarte, E. Limbert, M. Nave

Hospital da Luz, Lisboa.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de uma doente de 71 anos, seguida no Hospital da Luz, submetida a tireoidectomia total (Abril de 2011) e radioterapia cervico-mediastínica adjuvante (Junho de 2011) por carcinoma anaplásico da tiróide, variante escamosa, com 6 cm de diâmetro. Em Maio de 2012 realizou TC onde se observou metastatização pulmonar múltipla, que respondeu parcialmente à quimioterapia com doxorubicina e cisplatina. Cerca de sete meses após a quimioterapia verificou-se crescimento rápido de duas das metástases do pulmão direito (em 2 meses a metástase do LSdrt passou dos 28 mm para os 37 mm e a do LIdrt dos 14 mm para os 20 mm), hiperfixantes no PET-FDG, associadas a dor pleurítica resistente aos analgésicos não opióides. Optou-se pela realização de ablação térmica por radiofrequência, guiada por TC, sob anestesia geral, das 2 lesões em simultâneo. Do procedimento decorreram complicações minor (pequeno pneumotórax, auto-limitado, sem necessidade de drenagem), tendo a doente tido alta às 24h. A avaliação 1 mês após a ablação revelou um aumento das dimensões das condensações, atribuível à necrose da margem de segurança, uma total ausência de ganho de contraste EV, aspecto indicador de ablação completa e desaparecimento das queixas algicas, com melhoria marcada da qualidade de vida. No TC realizado aos 3 meses, foi evidente uma importante redução das dimensões das condensações, em relação ao exame anterior (LSdrt 1 m = 62 mm, 3 m = 48 mm; LIdrt 1 m = 30 mm, 3 m = 25 mm), com persistência da ausência de captação de contraste.

Discussão: A ablação térmica por radiofrequência pode ter um papel na abordagem de metastatases de crescimento rápido, surgidas no contexto de carcinomas da tiróide de evolução arrastada.

P037. DOENÇA DE GRAVES NA GRAVIDEZ: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DIFERENCIADO

M. Almeida Ferreira¹, M.T. Pereira¹, S. Garrido¹, C. Pinto², J. Gonçalves², M.J. Carinhas², J. Vilaverde¹, J. Dores¹

¹Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, CHP. Porto. ²Obstetrícia. Maternidade Júlio Dinis. CHP. Porto.

Introdução: O hipertiroidismo afecta 0,1 a 0,5% das mulheres grávidas, devendo-se 85% a doença de Graves (DG). Quando não controlado, acarreta riscos para a mãe e para o feto, podendo culminar em morte fetal. Este trabalho avalia a taxa de complicações materno-fetais nas grávidas com DG, seguidas no Centro Hospitalar do Porto entre 2007 e 2012.

Métodos: Estudo retrospectivo, com recolha de dados demográficos, clínicos e analíticos das mães e dos fetos, através da consulta dos processos clínicos físicos e electrónicos. Registo e tratamento dos dados em SPSS 20.0 recorrendo a estatística descritiva.

Resultados: No período referido, foram seguidas 43 gravidezes em 41 mulheres com DG. Nove estavam sob anti-tiroideus de síntese (ATS) na primeira avaliação e apenas duas necessitaram deles durante toda a gravidez. A taxa de complicações materno-

fetais foi de 34,9%: 6 casos de hiperbilirrubinemia neonatal, 4 partos pré-termo, 3 pré-eclâmpsias, 2 casos de oligoâminos, 2 de restrição do crescimento intra-uterino, 2 de DG neonatal (incidência = 4,7%) e 4 de complicações menos frequentes. Entre os casos em que foram registadas complicações, três grávidas estavam sob ATS, com anticorpos anti-receptor da TSH positivos durante a gestação: uma engravidou sob ATS; duas apresentavam hipertiroidismo na primeira consulta, necessitando de iniciar tratamento. De realçar que a primeira consulta destas duas últimas grávidas foi no segundo trimestre e foram os seus recém-nascidos que tiveram DG neonatal.

Conclusão: A taxa de complicações registada foi de 34,9%, podendo existir outros factores não estudados que tenham contribuído para tal. Destaca-se uma incidência de DG neonatal de 4,7% – casos registados em mulheres que chegaram mais tarde à consulta com hipertiroidismo. Assim, reforça-se a necessidade do reconhecimento e tratamento precoce desta entidade clínica, que deve ser tratada de forma eficaz, para que se diminua a morbilidade materna e fetal.

P038. RESISTÊNCIA À HORMONA TIROIDEIA ASSOCIADA A CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE – DIFICULDADE ACRESCIDO NO SEGUIMENTO ONCOLÓGICO

H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, T. Nunes da Silva, A. Vellozo, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta. EPE.

Introdução: A resistência à hormona tiroideia (RHT) é uma entidade rara, caracterizada por resposta reduzida dos tecidos à acção da hormona tiroideia. É causada, na maioria dos casos, por mutações no gene do receptor beta das hormonas tiroideias (RBHT) e apresenta-se geralmente com bócio, associado a níveis elevados de T3L e T4L com TSH não suprimida. O principal diagnóstico diferencial é com TSHoma. A associação de RHT e carcinoma da tiróide é extremamente rara (9 casos descritos na literatura), sendo o follow-up oncológico complexo, dada a dificuldade em atingir valores frenados de TSH.

Caso clínico: Homem de 27 anos, recorreu à consulta por nódulo tiroideu. Estava medicado com Levotiroxina 75 µg/dia há 4 anos e como história familiar destacava-se mãe e tia materna submetidas a tireoidectomia total por carcinoma papilar. Apresentava-se sem clínica de disfunção tiroideia. Analiticamente (sob terapêutica) TSH 2,59 mU/L [0,1-4], T4L 3,65 ng/dL [0,93-1,7], AcTPO < 10 UI/mL [< 35], AcTg < 10 UI/mL [< 40]. A ecografia cervical identificou nódulo misto com 15 mm e microcalcificações no lobo esquerdo da tiróide. Efetuou-se citologia aspirativa ecoguiada com resultado de carcinoma papilar. Foi submetido a tireoidectomia total, sem complicações, tendo o exame histológico confirmado carcinoma papilar clássico com 1 × 0,5 cm (pT1b), pelo que não foi realizada terapêutica com iodo radioactivo. Após cirurgia manteve valores muito elevados de TSH apesar da compliance a doses crescentes de Levotiroxina. Dezoito meses após a intervenção, com 200 µg/dia, salientava-se: TSH 173,6 mU/L, T4L 2,82 ng/dL, Tg 1,6 ng/mL, AcTg negativo. Manteve-se clinicamente eutiroideu. A avaliação adicional não demonstrou alterações da restante função hipofisária basal, alfa subunidade e RM selar. O estudo genético identificou mutação no gene do RBHT (R243W). Aguarda-se estudo genético dos pais.

Discussão: Apresenta-se um caso de RHT e carcinoma da tiróide. A RHT foi suspeitada pós-cirurgia mas o doente já apresentava um padrão laboratorial compatível com o diagnóstico previamente à tireoidectomia. Apesar de doses crescentes de Levotiroxina manteve valores elevados de TSH. Opções terapêuticas adicionais são a L-T3 e o ácido triiodotiroacético.

P039. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ADENOPATIAS CERVICAIS

T. Azevedo¹, F. Rodrigues¹, T. Martins¹, J. Santos¹, P. Figueiredo², D. Gomes²

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica. IPO Coimbra FG-EPE.

Introdução: Os microcarcinomas papilares da tiróide são diagnosticados cada vez com maior frequência, associando-se a um excelente prognóstico.

Caso clínico: Mulher de 41 anos que detectou tumefacção latero-cervical direita em Junho de 2011 que foi aumentando de dimensões. Efectuou biópsia excisional de adenopatia latero-cervical direita em Setembro de 2012 que revelou metástase ganglionar de carcinoma papilar com estudo imunohistoquímico positivo para CK7 e negativo para tiroglobulina, TTF-1, calcitonina, cromogranina e sinaptofisina. Fez tireoidectomia total com exérese de adenopatia latero-cervical direita em Outubro de 2012 noutra Instituição cuja histologia revelou microcarcinomas papilares síncronos da tiróide com 3 e 2 mm intraparenquimatosos e metástase de carcinoma papilar no gânglio excisado, imunohistoquimicamente negativa para tiroglobulina e TTF-1 e positiva para CK7 e CK5/6. Foi avaliada no IPOC em Janeiro de 2013. Apresentava tiroglobulina 0,24 ng/mL, TSH 0,11 µUI/ml e anticorpos anti-tiroglobulina indeseáveis. Efectuou citologia ecoguiada de adenopatia latero-cervical direita (15 mm) e doseamento de tiroglobulina no lavado da agulha que foi negativo. Foi avaliada por ORL sendo o exame da orofaringe normal. Fez linfadenectomia cervical funcional direita no final de Janeiro (anatomia patológica: metástase de carcinoma papilar num de 38 gânglios). A revisão de lâminas evidenciou estudo imunohistoquímico semelhante aos anteriormente descritos. Efectuou terapêutica ablativa com ¹³¹Iodo em Junho de 2013. A observação otorrinolaringológica no mês seguinte detectou formação dura no sulco glossoamigdalino direito cuja biópsia revelou adenocarcinoma. Realizou TAC cervical que identificou formação tumoral na base da língua com 2,3 cm. Em Setembro de 2013 foi submetida a excisão de tumor cuja histologia foi compatível com carcinoma papilar da língua. Actualmente a efectuar radioterapia adjuvante.

Discussão: Este caso clínico ilustra a importância de correlacionar todos os elementos clínicos na obtenção de um diagnóstico adequado e atempado. O padrão papilar não é exclusivo da glândula tiroideia, sendo crucial excluir outras neoplasias primárias. O facto de a metástase ganglionar de carcinoma papilar ser TTF-1 e tiroglobulina negativa tornava muito improvável a origem tiroideia.

P040. DE TIREOTOXICOSE TRANSITÓRIA A HIPOTIROXINÉMIA DA GRAVIDEZ – CASO-CLÍNICO

D. Guelho¹, S. Paiva¹, L. Ruas¹, I. Paiva¹, H. Lopes², J. Saraiva¹, C. Moreno¹, N. Vicente¹, L. Cardoso¹, P. Moura², F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC, EPE.

Introdução: O conjunto de alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez determina modificações da função tiroideia materna. Apresenta-se a associação num caso único de duas destas alterações.

Caso clínico: Mulher de 31 anos, com gravidez espontânea gemelar, bicoriônica-biamniótica, referenciada à Consulta de Endocrinologia-Obstetrícia, às 14s, por alteração das hormonas tiroideias (aumento discreto de T4L, TSH ligeiramente diminuída, anticorpos e TRAbs negativos). Ecografia tiroideia: normal.

Manteve-se assintomática e adoptou-se uma atitude expectante, com monitorização hormonal seriada. Às 26s atingiu valores hormonais adequados para a idade gestacional. A partir das 30s apresentou diminuição progressiva do valor de T4L, com T3L no limite superior da normalidade e TSH normal. Foi prescrita levotiroxina, inicialmente 25 µg e posteriormente 50 µg. Parto gemelar às 34 semanas + 6 dias, cesariana, sem intercorrências (PN: 2.320 g/2.040 g; M/M, Apgar: Normal). Na consulta de reavaliação pós-parto apresentava-se clínica e laboratorialmente em eutiroidismo, sem medicação. No início da gestação o aumento da gonadotropina coriônica humana (agonista fraco do receptor de TSH) e de estrogénios (aumentam o número de proteínas de ligadoras de tiroxina) condicionam um aumento da T4L e diminuição da TSH. Esta tireotoxicose é transitória e não requer medidas terapêuticas. À medida que a gestação progride a hipotiroxinémia pode decorrer de fenómenos de autoimunidade, contaminação ambiental ou deficiência discreta a moderada de iodo. A deficiência de iodo poderá explicar estas alterações, com uma produção preferencial de T3, em detrimento de T4, condicionando uma diminuição da T4L com a T3L a permanecer normal(alta) e TSH normal. A suplementação na hipotiroxinémia da gravidez no 3º trimestre e suas repercussões na função cognitiva fetal permanecem em debate.

Discussão: É raro encontrar as duas alterações na mesma gestação. A sua reversibilidade corrobora que tenham decorrido das alterações hormonais próprias deste estado, exacerbadas na presença de uma gravidez múltipla. É essencial uma correcta avaliação e interpretação do doseamento hormonal em grávidas, particularmente numa gestação gemelar.

P041. UM CASO RARO DE TIROIDITE AGUDA SEM PORTA DE ENTRADA IDENTIFICADA

T. Nunes da Silva, H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, A.C. Matos, I. Manita, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta (HGO). EPE. Almada.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, 41 anos, sem antecedentes pessoais de doença tiroideia, com bócio e dor cervical. A doente apresentava-se com quadro de dor cervical direita com 3 meses de duração, cuja investigação revela nódulo 15 mm no lobo direito da tiróide. Por agravamento das queixas é observada em consulta de Endocrinologia: colocada hipótese diagnóstica de tiroidite subaguda e medicada com prednisolona e aceclofenac. Por ausência de melhoria, recorre ao SU onde se objetiva tiróide aumentada, dura e dolorosa à palpação, aumento dos parâmetros infecciosos e com função tiroideia normal. É internada no serviço de Endocrinologia, onde efectua: ecografia cervical que revela coleção heterogénea com 5,7 cm de maior eixo no istmo/lobo direito sugestiva de abscesso cervical por contiguidade tiroideia; TC cervical que confirma massa de 5,5 cm de maior eixo envolvendo o lobo direito, com attingimento da corda vocal e cartilagens tiroideias e aritnoideias homolaterais; estudo para vírus e autoimunidade que é negativo; 3 hemoculturas e CAAF com saída de líquido purulento. O exame microbiológico do aspirado revela *Streptococcus milleri* sensível à penicilina com 3 hemoculturas estéreis. Instituiu-se terapêutica com penicilina 18 milhões de UI 4/4 horas com subsequente normalização dos parâmetros infecciosos e drenagem espontânea parcial do abscesso. Ao 12º dia de tratamento inicia quadro de hipersensibilidade tardia à penicilina e é efectuada dessensibilização durante 2 dias, com sucesso. Para investigação de porta de entrada, realiza nasofibroendoscopia e esofagograma que não objetivam trajetos fistulosos. A evolução clínica e imagiológica é favorável, com diminuição do volume da coleção e melhoria

da infiltração do tecido muscular e cartilaginoso. Ao 45º dia de internamento a doente tem alta, encontrando-se clinicamente bem.

Discussão: Os autores apresentam assim um caso de tiroidite aguda, entidade muito rara e que pela sua gravidade e dificuldade terapêutica, necessitou de internamento prolongado. Salienta-se igualmente a dificuldade inicial no diagnóstico diferencial com tiroidite subaguda.

P042. CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDE FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UMA FAMÍLIA COM 4 CASOS

E. Lau^{1,2}, A.I. Oliveira^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. EPE. ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: O carcinoma papilar da tiróide (CPT) familiar é definido pela presença de 2 ou mais familiares de primeiro grau com carcinoma não medular da tiróide (CNMT), na ausência de outro síndrome familiar. Estima-se a origem familiar em 3,5 a 6,2% dos doentes com (CNMT).

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 52a., submetido a tiroidectomia subtotal em 1982 por CPT. O tumor apresentava 5,5 × 3 cm de diâmetro e sinais de franca invasão linfática, apesar de não invadir a cápsula. No decurso desse ano, totalizou a tiroidectomia e efectuou esvaziamento ganglionar por metástase de carcinoma papilar. Fez três terapêuticas com I¹³¹ (70 mCi, 60 mCi e 100 mCi, em 1982, 1983 e 1985, respectivamente). Em 2009, exérese de recidiva local confirmada histologicamente, com imagens sugestivas de invasão vascular e margem de exérese com neoplasia. Em 2011, efectuou nova terapêutica com 3.700 MBq (100 mCi) de I¹³¹. Actualmente, apesar de não evidenciar massas recidivantes nas locas tiroideias ou adenomegalias ecograficamente e do estudo com PET-FDG não mostrar focos de captação anómala, a doente mantém tiroglobulina aumentada (42,1 ng/mL) e anticorpos anti-tiroglobulina negativos no último estudo realizado sob frenação. Da história familiar actual, destaca-se uma sobrinha com CPT de 10 mm, cuja cirurgia foi adiada pelo facto de estar grávida. No decurso da gravidez não se verificou aumento das dimensões do nódulo. De 6 irmãos, tem 2 com história de CPT, diagnosticados aos 62 e 61 anos, ambos submetidos a cirurgia e a terapêutica com I¹³¹.

Conclusão: O CPT familiar parece conferir maior risco de doença multifocal, invasão local e metastização linfática, o que lhes confere diminuição da sobrevida livre da doença. Apesar de não se terem descoberto genes candidatos e se detectaram locus de susceptibilidade, torna-se fundamental a cuidadosa avaliação de familiares com suspeita CPT familiar.

P043. UM CASO POUCO FREQUENTE DE METASTIZAÇÃO CUTÂNEA DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE INICIALMENTE DIAGNOSTICADO COMO ADENOMA DE CÉLULAS DE HURTHLE

J.L. Castedo¹, M.M. Costa¹, T. Pimenta², R. Pestana Silva³, D. Carvalho^{1,4}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia Geral; ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar São João. EPE. ⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A metastização cutânea dos carcinomas diferenciados da tiróide é rara.

Caso clínico: MMS, sexo masculino, 69 anos, empresário, submetido em Maio/2006 a hemitiroidectomia esquerda + istmectomia por tumor folicular. Ex histológico da peça operatória: adenoma de células de Hurthle. Manteve vigilância irregular em

consulta de Endocrinologia (Fevereiro de 2009 e Fevereiro de 2011). Em Outubro de 2011, recorre novamente à consulta por pequenas tumefacções bilaterais na base do pescoço. Ao exame físico, 3 tumefacções subcutâneas com cerca de 4 mm e uma com cerca de 7 mm, mais profunda. Recomendada ecografia da tiroide e tecidos moles. O doente regressou à consulta após 1 ano (Outubro/2012), referindo aumento do volume das tumefacções do pescoço, que foi confirmado pelo exame físico. Efectuou PBA: Achados citológicos e imuno-histoquímicos compatíveis com o diagnóstico de Tumor folicular de células de Hurthle. Sugerimos correlação clínico-imagemológica no sentido de esclarecer se a lesão corresponde a metástase ganglionar de tumor de células de Hurthle, ou de lesão em tireóide tóxica/residual ou recidiva. Foi recuperado bloco de parafina relativo à hemitiroidectomia inicial, tendo o respectivo exame histológico revelado, para além de um microcarcinoma papilar, achados histológicos compatíveis com Neoplasia de células oxifílicas (células de Hurthle) da tireóide. Nos três blocos enviados não foram visualizadas imagens inequívocas de invasão capsular e vascular o que não permite avaliar o diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma de células de Hurthle. O doente foi submetido a totalização da tiroidectomia e remoção dos nódulos externos bilaterais, tendo o exame histológico revelado carcinoma de células oncocíticas que ocupa os tecidos extratiroideus com invasão vascular venosa e linfática. Nos nódulos observa-se neoplasia com características idênticas com invasão do plano muscular esquelético. A neoplasia mostra expressão de TTF1 e tireoglobulina.

Conclusão: carcinoma (folicular) de células oncocíticas extensamente invasor. O presente caso clínico constitui um exemplo pouco frequente de metastização cutânea de carcinoma diferenciado da tiroide e evidencia a necessidade de um correcto diagnóstico diferencial entre carcinoma e adenoma de células de Hurthle.

P044. HIPERTIROIDISMO APÓS TIROIDECTOMIA TOTAL

F.M. Cunha, J. Oliveira, E. Rodrigues, F. Guerra, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de S. João e Faculdade de Medicina do Porto.

Introdução: A tireotoxicose em doentes submetidos a tiroidectomia total (TT) será maioritariamente iatrogénica. Raramente, a presença de tecido hiperfuncionante, remanescente (prevalência de 33% das TT por patologia benigna) ou ectópico (prevalência de 7-10% em autópsias) pode ser a causa.

Caso clínico: Mulher, 67 anos, recorreu ao Serviço de Urgência em por palpitações e tonturas. Referia fadigabilidade, emagrecimento (11 Kg em 3 anos) sem anorexia. Sem outros sinais ou sintomas de tireotoxicose. Antecedentes de mastectomia radical direita por carcinoma mama (1983) eTT por BMN eutiroideu em 2006; histologia sem malignidade. Medicada com 100 µg de levotiroxina desde a cirurgia e sem seguimento. Ao exame objectivo consciente, orientada, apirética, IMC = 19,7 Kg/m², PA = 122/76 mmHg, FC = 130/min, tremor fino. Sem exoftalmia ou edema palpebral. Exame cervical normal. Auscultação pulmonar sem alterações. Auscultação cardíaca: taquicardia sem edemas periféricos. Analiticamente: Hb 11,5 g/L (12-16), sem leucocitose e plaquetas normais; AST 28 U/L (10-31); ALT 41 U/L (10-31); GGT 53 U/L (7-32); fosfatase alcalina 84 U/L (30-120); Albumina 32,6 g/dL (38-51); Função renal e ionograma sem alterações; Cálcio corrigido 9,6 mg/dL (8,1-10,4); BNP 442,2 pg/mL (< 100); Tpl < 0,010 ng/mL; TSH = 0,000 µU/mL; T4 Livre = 3,22 ng/dL (0,70-1,48); T3 Livre = 8,46 pg/mL (1,71-3,71). ECG: taquicardia sinusal. Radiografia do tórax sem alterações. Foi suspensa levotiroxina e inicia dobisoprolol. Por manter T3 e T4 livres elevadas doseada a tiroglobulina = 294 mg/mL (0-55). A ecografia cervical realizada não mostrava formações expansivas na loca glandular e a cintigrafia corporal (I131) revelou massa hipercaptante

de 6 × 4 cm no mediastino superior. A TC cervico-torácica confirma tecido tiroideu com 60 × 40 mm.

Discussão: O tecido tiroideu ectópico é raro particularmente quando localizado no mediastino e neste caso foi identificado devido a alteração da função. A cintigrafia da tiroide é o exame mais importante no diagnóstico de tecido tiroideu ectópico, principalmente quando em áreas não acessíveis à ecografia.

P045. DOENÇA DE GRAVES APÓS TRATAMENTO COM INTERFERON- α

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, A.M. Vale^{2,3}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Gastroenterologia. Centro Hospitalar São João. Porto.

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: O desenvolvimento de tiroidite secundária à terapêutica com interferon- α (INF α) para a hepatite C (HCV) ocorrem até 40% dos doentes, sendo a patologia mais comum a tiroidite de Hashimoto. A evolução para doença de Graves é rara e geralmente não remite com a suspensão do INF α .

Caso clínico: Mulher, 34 anos, iniciou terapêutica com INF α em 2004 por HCV crónica. Por queixas de astenia, edemas e aumento ponderal desde Jul/05 realizou função tiroideia (Out/05) com resultado de hipotiroidismo (TSH > 100 mUI/mL, FT4 < 0,40 ng/dL, FT3 < 1,0 ng/dL). Foi medicada com levotiroxina (LT4) 100 μ g/dia e referenciada a Endocrinologia, com primeira consulta em Fev/06. Nessa altura, apresentava hipotiroidismo ainda não compensado, anticorpos positivos (anti-peroxidase > 1.300 UI/mL; anti-tiroglobulina = 80,7 UI/mL) e ecograficamente tiróide heterogénea/hipoecogénica, sem nódulos. Aumentou LT4 para 125 μ g/dia e repetiu estudo analítico em Maio/06, tendo reajustado dose para 112,5 μ g/dia por TSH = 0,48 (0,35-4,94 mUI/mL), FT4 = 1,44 (0,70-1,48 ng/dL) e FT3 = 2,99 (1,71-3,71 ng/dL). Terminou tratamento com INF α , tendo ficado curada. Em Nov/06 apresentava hipertiroidismo (TSH = 0,00 mUI/mL, FT4 = 2,1 ng/dL, FT3 = 4,96 ng/dL), assintomática, palpação tiroideia normal, TA = 100/60 mmHg FC = 76 bpm, sem trémulo nem exoftalmia. Suspendeu LT4. Na reavaliação analítica (Mar/07) mantinha hipertiroidismo e iniciou propiltiouracilo: 1+1/dia. O estudo etiológico revelou doença de Graves (anticorpos anti-receptor-TSHTRAbs > 40 U/L) e em Jun/07 analiticamente com hipotiroidismo. Por alternância entre hipotiroidismo/hipertiroidismo, optou-se por esquema terapêutico bloqueio e substituição (metibazol + levotiroxina). Em Jan/13, por manter TRAbs > 40 U/L, foi submetida a tratamento com ¹³¹I (8mCi). Actualmente, tem hipotiroidismo pós-iodo radioactivo medicada com LT4.

Discussão: O rastreio e a vigilância regular da função tiroideia deve ser efectuada quando há necessidade de instituir terapêutica com INF α , uma vez que há risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia, os efeitos laterais do INF α podem confundir-se com a sintomatologia do hipotiroidismo e o hipertiroidismo grave pode condicionar a suspensão do INF α . Apresentamos este caso pela raridade e para chamar a atenção da necessidade da monitorização da função tiroideia quando se institui INF α .

P046. FORMULAÇÕES DE LEVOTIROXINA: TODAS IGUAIS? TODAS DIFERENTES...

R. Almeida, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: No mercado português existem seis marcas de levotiroxina aprovadas pelo Infarmed. Todas têm formulações diferentes de excipientes, apesar de terem a mesma dose de substância ativa.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, actualmente com 55 anos de idade, com antecedentes de tireoidectomia total em 2005 por bócio multinodular volumoso e de doença de Crohn. No contexto de síndrome de malabsorção intestinal, necessitou sempre de doses de levotiroxina superiores ao habitual, para manter o eutiroidismo. Até 2010, permaneceu eutiroides sob 500 μ g (Thyrax[®]). Nesse ano, sofreu uma agudização grave da doença inflamatória intestinal, motivando um internamento de 71 dias que culminou em ileocelectomia. Nesse internamento, manteve a terapêutica na dose habitual, então com a levotiroxina fornecida pelo hospital. Por tireotoxicose, houve necessidade da redução progressiva da dose até aos 200 μ g, pensámos que, por estar em jejum prolongado e não haver interferência de alimentos na absorção do fármaco. Após a alta, ficou novamente hipotiroideia, havendo necessidade de ajustes progressivos até aos 600 μ g, dose com que mantinha hipotiroidismo subclínico discreto (TSH 5-7 μ UI/nL), assintomático. Em Julho de 2013, por rutura de stock da marca de levotiroxina que sempre utilizou (Thyrax[®]), houve necessidade de substituição por outra. Optou-se por uma formulação sem lactose (Letter[®]) na mesma dose. Oito semanas depois apresentava tireotoxicose sintomática e manteve o quadro mesmo após redução da dose para metade.

Discussão: A substituição de marcas de levotiroxina pelas farmácias é protegida pela legislação em vigor. No entanto, não tem sido rara a necessidade do clínico substituir a marca por rutura de stock no mercado. Sublinha-se a necessidade de vigilância clínica e analítica nestas situações, principalmente no caso de doentes potencialmente mais sensíveis aos diferentes excipientes.

P047. A UTILIZAÇÃO DE IODO – 131 NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE GRAVES EM JOVENS – A PROPÓSITO DE 2 CASOS

F. Rosário¹, L. Lopes³, C. Loewenthal², L. Duarte¹, R. Vieira², A. Garrão¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Molecular. Hospital da Luz. ³Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Área Departamental de Pediatria Médica. Hospital de D. Estefânia. CHLC.

Introdução: A Doença de Graves é a causa mais comum de hipertiroidismo em jovens. As opções terapêuticas incluem fármacos anti-tiroideus, a tireoidectomia e o uso de Iodo – 131. A experiência com Iodo – 131 em jovens, superior a 50 anos, demonstra bons resultados e segurança, não se confirmando até à data as preocupações envolvendo a exposição a radiações.

Casos clínicos: Caso 1. Doente com 11 anos de idade. Diagnóstico de Doença de Graves em Janeiro de 2011, sem bócio ou oftalmopatia. Iniciou terapêutica com Tiamazol, com bom controlo com 10 mg/dia. Os valores de transaminases e GGT, inicialmente sem alterações, apresentaram elevação de 4 a 6 vezes o limite da normalidade. Foi proposta terapêutica com 5 mCi de Iodo – 131, que efectuou em Agosto de 2011. Verificou-se instalação de hipotiroidismo. Actualmente sob levotiroxina 0,075 mg/dia, apresenta valores normais de hormona tiroideia, normalização dos valores de enzimologia hepática e parâmetros de desenvolvimento dentro da normalidade. Caso 2. Doente com 11 anos de idade. Em Março de 2011 foi diagnosticada Doença de Graves, sem bócio ou oftalmopatia. Iniciou terapêutica com tiamazol, sendo obtido eutiroidismo com 22,5 mg/dia. Verificou-se elevação dos valores de transaminases e GGT em 4 vezes o limite da normalidade. Efectuou terapêutica com 5 mCi de Iodo – 131 em Dezembro de 2011, com instalação de hipotiroidismo. Em Setembro de 2013 encontra-se medicada com a dose de levotiroxina 0,05 mg/dia, apresenta valores normais de hormona tiroideia e não tem perturbações a nível do desenvolvimento.

Discussão: São apresentados dois casos clínicos envolvendo jovens com Doença de Graves que apresentaram alterações significativas dos valores de enzimas hepáticas, resultado de reacção adversa a anti-tiroideus. A utilização de Iodo – 131 permitiu a remissão do hipertiroidismo e resolução das reacções apresentadas.

P048. FACTORES PREDITIVOS DE INSUCESSO DA TERAPÊUTICA COM ¹³¹I NA DOENÇA DE GRAVES

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, A. Oliveira³, T. Vieira³, V. Alves³, B. Pérez³, R. Correia^{2,4}, D. Carvalho^{1,2}, J. Pereira³

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Medicina Nuclear; Serviço de Radiologia. Centro Hospitalar São João. Porto.

Introdução: A eficácia da terapêutica com ¹³¹I na doença de Graves (D. Graves) é influenciada por vários factores: género, bócio, gravidade do hipertiroidismo, percentagem de captação do radionuclido na cintigrafia, baixa dose, tratamento farmacológico prévio, o tipo de fármaco escolhido e ingestão local de iodo.

Objetivo: Avaliar os factores no sucesso do tratamento com ¹³¹I.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a terapêutica com ¹³¹I por D.Graves, de Jan/07 a Jun/13. Revistos dados demográficos, clínicos, analíticos e imagiológicos. O sucesso da terapêutica foi definido como eutiroidismo e/ou hipotiroidismo após 12 meses, sem terapêutica farmacológica. As análises univariada e multivariada foram efectuadas utilizando SPSS® (v21.0 Windows®).

Resultados: Dos 84 doentes, 10 foram perdidos para seguimento e excluídos. Na análise univariada, valores mais elevados de TRAbs ($p = 0,02$), maior captação de ¹³¹I às 2h ($p = 0,000$), 4h ($p = 0,001$) e 24h ($p = 0,015$) e tratamento com propiltiouracilo ($p = 0,024$) foram associados a insucesso da terapêutica. Idade no diagnóstico, duração da doença, género, presença de exoftalmia, necessidade de corticoterapia profiláctica, TSH e FT4 pré-terapêutica e dose da terapêutica não revelaram associações estatisticamente significativas. Ajustando para o volume do bócio, valores superiores de TRAbs ($30,3 \pm 15,07$ U/L vs $18,7 \pm 14,02$ U/L, $p = 0,013$, OR = 1,052), maior captação de ¹³¹I às 2h ($73,3 \pm 22,03\%$ vs $49,5 \pm 22,77\%$, $p = 0,006$ OR = 1,047) e 4h ($82,4 \pm 17,92\%$ vs $62,4 \pm 23,36\%$, $p = 0,048$ OR = 1,036) e doses terapêuticas inferiores ($7,2 \pm 1,97$ mCi vs $8,5 \pm 2,95$ mCi, $p = 0,041$, OR = 0,712) foram associados a insucesso da terapêutica. Predizem insucesso: TRAbs > 33,7 U/L (AUC = 72,0%) (especificidade = 80,0%, sensibilidade = 63,6%), captação ¹³¹I às 2h > 71,6% (AUC = 78,0%) (especificidade = 80,0%, sensibilidade = 61,9%) e captação às 4h > 84,8% (AUC = 74,8%) (especificidade = 80,0%, sensibilidade = 55,0%).

Discussão: Os resultados sugerem que valores elevados de TRAbs pré-terapêutica e menores doses de ¹³¹I predizem maior taxa de insucesso. Ao contrário do que seria esperado, maior captação de ¹³¹I na cintigrafia prediz insucesso, o que poderá estar associado ao elevado turnover celular de iodo com redução do tempo de permanência de ¹³¹I na glândula e consequente redução da eficácia terapêutica.

P049. MIOCARDIOPATIA DE STRESS ASSOCIADO A HIPERTIROIDISMO

S. Pratas, J. Costa, C. Valadas

Serviço de Endocrinologia. Hospital Beatriz Angelo.

Caso clínico: Apresenta-se uma caso clínico de mulher de 66 anos com antecedentes de Hipertiroidismo com 3 anos de evolução conhecida, sem terapêutica com anti-tiroideus desde há 6 meses, fumadora, com dislipidémia, sem outros

factores de risco, que fora internada por episódio de dor precordial acompanhada de dispneia de início súbito. Clinicamente apresentava taquicardia sinusal, normotensão e electrocardiograficamente com supradesnívelamento ST de v4-V6. O ecocardiograma revelou acinesia do segmento medio-apical da parede anterior e lateral. Após terapêutica com propranolol assistiu-se a quadro de bradicardia seguida de assistolia com necessidade de manobras de reanimação. Foi encaminhada para o laboratório de Hemodinâmica cuja coronariografia revelou coronária esquerda sem lesões e lesão grave 70-90% na coronária direita (local não correspondente às alterações cinéticas observadas). Analiticamente o doseamento das metanefrinas, catecolaminas, ácido vanilmandélico urinários foi “normal” assim como metanefrinas e catecolaminas plasmáticas, e apresentara parâmetros compatíveis com hipertiroidismo, com T4l 4x o limite superior do valor de referência, Trabindoseáveis para o método e doseamento de anticorpos anti peroxidase positivos. Ecograficamente a tiroideia revelou de dimensões ligeiramente aumentadas com nódulo de 10 mm. A doente iniciou terapêutica com anti-tiroideus de síntese tendo ficado em hipertiroidismo subclínico 28 dias depois. Do ponto de vista cardiológico assistiu-se a regressão sintomática e clínica, com recuperação completa das alterações da cinética e função ventricular esquerda. 4 meses depois os parâmetros de função tiroideia estavam dentro dos valores de referência, sem qualquer terapêutica anti tiroideia e a cintigrafia tiroideia com Tc99 mostrou uma hiperfixação difusa do radiofármaco sugestiva de doença de Graves. Por este motivo e dado o risco cardíaco, foi proposta terapêutica com I-131, tendo ficado em hipotiroidismo pós-terapêutica.

Discussão: Este quadro foi interpretado como Miocardiopatia de stress (Takotsubo) em doente com doença da coronária, cujo fator etiológico/desencadeante foi associado ao hipertiroidismo.

P050. HIPERTIROIDISMO E COLESTASE

S. Pratas, J. Costa, C. Valadas

Serviço de Endocrinologia. Hospital Beatriz Angelo.

Casos clínicos: Apresentam-se dois casos clínicos de D. Graves associada a alterações hepáticas. Caso 1. Mulher de 28 anos referindo quadro de emagrecimento gradual desde o parto, seguido de prurido generalizado de agravamento progressivo, com evolução de 8 meses. Sem história indiciadora de atopias ou outros sintomas alérgicos, apresentou, inicialmente e laboratorialmente, níveis elevados dos parâmetros de função hepática: transaminases (3-5xN), GGT (3xN) e fosfatase alcalina (2,5xN). O rastreio de doença hepática auto-imune, infecciosa ou tóxica foi negativo. A ressonância hepática e vias biliares e a biopsia hepática não mostraram alterações. No decurso da investigação clínica houve manutenção do emagrecimento e deteção de ligeira exoftalmia. Por este motivo foi pedida avaliação de função tiroideia que foi compatível com D. Graves. A restante avaliação analítica, ao longo do tempo revelou uma melhoria dos valores das transaminases e GGT, e subida da fosfatase alcalina com fração óssea normal – quadro compatível com colestase. Iniciou terapêutica com anti-tiroideus de síntese pela impossibilidade de manter as regras de radioprotecção comunitária no contexto de eventual terapêutica com I-131, e, desde então verificou-se normalização dos parâmetros de função tiroideia e manutenção da regressão de todos os parâmetros de função hepática. Caso 2- Mulher 38 anos, saudável, referindo um quadro de tremor das extremidades superiores acompanhado de prurido nas mãos e pés. Laboratorialmente apresentara um quadro compatível com D. Graves e alterações dos parâmetros de função hepática: ligeira elevação das transaminases (1,5x normal) e da GGT (1,5x normal) e aumento da fosfatase alcalina na ordem de 2-3x normal. Iniciou terapêutica com anti-tiroideus de síntese pelas mesmas razões acima mencionadas, tendo havido, no decurso de

3 meses, normalização dos valores de função tiroideia e da fosfatase alcalina a par da melhoria sintomática.

P051. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA COM ¹³¹I NA DOENÇA DE GRAVES

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, A. Oliveira³, V. Alves³, T. Vieira³, B. Pérez³, R. Correia^{2,4}, D. Carvalho^{1,2}, J. Pereira³

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Medicina Nuclear; Serviço de Radiologia. Centro Hospitalar São João. Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A terapêutica com ¹³¹I na doença Graves (D.Graves) é usada como “primeira linha” ou quando o tratamento farmacológico falha.

Objetivo: Avaliar a eficácia da terapêutica com ¹³¹I na nossa instituição.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a terapêutica com ¹³¹I por D.Graves de Jan/07 a Jun/13. A dose foi calculada com base na massa da glândula e percentagem de captação ¹³¹I. O sucesso foi definido como eutiroidismo e/ou hipotiroidismo nos 12 meses após tratamento com ¹³¹I e sem terapêutica farmacológica. A análise estatística foi feita com SPSS®, v21.0 Windows®.

Resultados: Neste período trataram-se 84 doentes mas 10 perderam seguimento e foram excluídos. Dos 74 doentes avaliados, 86,5% eram mulheres, 38,4% apresentavam exoftalmia, idade média no diagnóstico 41 ± 16,4 anos. Um doente não estava medicado, 30 encontravam-se com metibazol e 29 com propiltiouracilo, por tempo médio de 21 ± 17,5 meses. Nos 6 meses antes da terapêutica, 69,7% estavam descritos como tendo bócio (46,9% grau 1; 21,9% grau 2); ecograficamente, 75,5% tinham bócio (diâmetro ântero-posterior > 20 mm); analiticamente 39,1% apresentavam hipertiroidismo, 25,0% hipertiroidismo subclínico, 26,6% eutiroidismo, 6,3% hipotiroidismo subclínico e 3,1% hipotiroidismo. O valor médio dos TRAbs na altura da terapêutica foi 22,2 ± 15,22 U/L: negativo em 19,4%, positivo nos restantes (27,8% tinham TRAbs ≥ 40 U/L). Quinze fizeram corticoterapia profiláctica. A dose média da terapêutica foi 8,1 ± 2,75 mCi, com sucesso em 70,3% dos doentes (n = 52) num tempo médio de 6,2 ± 3,19 meses: 44,6% (n = 33) hipotiroidismo; 25,7% (n = 19) eutiroidismo. Por grupos [grupo1 < 10 mCi, grupo 2 = [10-15] mCi e grupo3 > 15 mCi], o sucesso da terapêutica foi, respectivamente, 63,0% (n = 46) num tempo médio de 6,7 ± 3,42 meses, 81,5% (n = 27) em 5,6 ± 2,89 meses e 100% (n = 1) em 4 meses, no entanto sem significância estatística (p = 0,76).

Conclusão: Os nossos resultados estão de acordo com a literatura, demonstrando uma elevada taxa de sucesso da terapêutica com ¹³¹I. Sugerem ainda que é maior e mais precoce com doses superiores de I¹³¹.

P052. QUANDO A TIROIDEIA CAUSA DISPNEIA

J. Costa¹, R. Roque², C. Valadas¹, S. Pratas¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Beatriz Ângelo.

Casos clínicos: Apresentam-se 2 casos clínicos de etiologia diferente, com apresentação clínica semelhante. Apresenta-se uma doente de 71 anos, com antecedentes conhecidos de bociomultinodular e tiroidite de Hashimoto, com crescimento rápido recente da tiroideia, que recorre ao SU por um quadro de dispneia de instalação rápida, estridor e cianose central, com necessidade de entubação orotraqueal. À palpação cervical a glândula tiroideia apresentava-se aumentada (estendendo-se ao ângulo da mandíbula), com consistência pétrea e não se palpavam gânglios. A TAC cervical mostrou moldagem e desvio para a direita da transição laringo-esofágica e do esófago cervical condicionando estreitamento

do calibre da traqueia. A CAAF foi compatível com linfoma e no estudo por imunofenotipagem encontraram-se 17% de células B grandes com fenotipo compatível com Linfoma Não Hodgkin de células B. A biópsia percutânea da glândula revelou proliferação de linfócitos atípicos, com morfologia de linfoma de alto grau. Iniciou quimioterapia com CHOP tendo ocorrido síndrome de lise tumoral e hemorragia digestiva alta de que veio a falecer. No segundo caso, um homem de 51 anos foi observado no SU por queixas de tumefação cervical com sensação de aperto, dispneia e disfagia para sólidos e disфонia com 3 meses de evolução. Referia ainda cansaço, edema periférico e artralguas. À observação apresentava-se páldo e edemaciado, com tiroideia de dimensão e consistência aumentadas e com superfície bosselada. Palpavam-se adenopatias de consistência dura cadeia da jugular interna direita. Analiticamente foi detectado hipotiroidismo e tiroidite auto-imune. Na ecografia observou-se marcado aumento volumétrico, ecoestrutura globalmente heterogénea e maioritariamente hipocogénica, com vários nódulos sólidos o de maior eixo de 5 cm e vários gânglios bilateralmente, alguns sem hilo adiposo individualizado. Na TAC cervical detectou-se componente mergulhante, moldagem da traqueia pela tiroideia sem compromisso da via aérea e não se observaram adenopatias cervicais. A CAAF foi sugestiva de tiroidite linfocítica. Iniciou terapêutica com levotiroxina, com melhoria progressiva do quadro clínico.

P053. FOLLOW-UP A LONGO-PRAZO DE JOVENS SUBMETIDOS A RT – ANÁLISE DE 10 CASOS QUE DESENVOLVERAM CARCINOMA DA TIRÓIDE

J. Simões Pereira¹, M. da Silva Vieira¹, S. André², M.C. Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG).

Introdução: Está demonstrado o aumento do risco de aparecimento de carcinoma da tiróide (CT) em doentes submetidos a radioterapia (RT), sobretudo em idades precoces. No IPOLFG, os jovens submetidos a tratamentos oncológicos são referenciados à consulta de Endocrinologia de Reabilitação (CER); são estabelecidos, inicialmente, os seus riscos endocrinológicos e vigiados regularmente. Pretende-se identificar as características e evolução dos doentes que desenvolveram CT pós-RT.

Métodos: Revisão dos processos dos doentes inscritos na CER, submetidos a RT e que desenvolveram CT.

Resultados: Foram identificados 10 doentes, 7 do sexo feminino. Diagnósticos primários: 5 linfomas de Hodgkin, 1 linfossarcoma abdominal, 3 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) e 1 meduloblastoma; idade média 9 ± 5,6 anos. Um doente submetido a RT cervical, 4 cervical + mediastínica, 1 abdominal, 1 irradiação corporal total, 2 sistema nervoso central (SNC), 1 SNC + neuro-eixo; dose média: 24 Gy (12-40); idade média no último tratamento: 10 ± 5,5 anos. Nenhum apresentou alteração da função tiroideia. Tempo médio de aparecimento do primeiro nódulo pós-RT: 14 ± 4,7 anos; 7 doentes com um nódulo dominante e 3 com ≥ 2 nódulos; aumento médio/ano dos nódulos: 2,4 ± 1,6 mm. Resultados da primeira citologia: 6 bócio scolóides (actualmente sob revisão de anatomo-patologista), 2 carcinomas papilares da tiróide (CPT), 1 tumor folicular e 1 desconhecido. Sete doentes submetidos a tiroidectomia total e 3 também alinfadenectomia; idade média à cirurgia: 27,9 ± 9,2 anos. Histologia de CPT nos 10 doentes, apresentando-se 8 no estágio I e 2 no II. Terapêutica ablativa com I¹³¹ em todos os doentes. Actualmente todos estão em remissão. Os seguimentos medianos desde o diagnóstico primário ao histológico de CPT e desde este até à actualidade foram 20 e 3 anos, respectivamente.

Discussão: Sendo o CT uma complicação tardia da RT, mesmo quando esta glândula não se encontra directamente no campo

irradiado, é essencial vigiar estes doentes regularmente, uma vez que os seus nódulos apresentam um risco elevado de malignização.

P054. TERAPÊUTICA COM ¹³¹I NO ADENOMA TÓXICO E BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO – CASUÍSTICA DE 2 ANOS

T. Nunes da Silva¹, H. Vara Luiz¹, B. Dias Pereira¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, S. Carmona², A.I. Santos², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Medicina Nuclear. Hospital Garcia de Orta, EPE.

Introdução: O bócio multinodular tóxico (BMNT) e o adenoma tóxico (AT), são as causas mais frequentes de hipertiroidismo na população idosa.

Objetivo: Revisão dos casos de BMNT e AT submetidos a terapêutica com ¹³¹I no Hospital Garcia de Orta (HGO), entre Setembro de 2010 e Setembro de 2012.

Métodos: Dados recolhidos retrospectivamente dos processos clínicos entre Setembro de 2010 e Setembro de 2012. A dose de ¹³¹I a administrar, foi calculada e individualizada para cada doente.

Resultados: Identificaram-se 71 doentes, 41 com BMNT e 30 com AT. Do subgrupo com BMNT, 37 eram do sexo feminino, a idade média de diagnóstico foi de 63 ± 11 anos e de terapêutica com ¹³¹I foi de 67 ± 11 anos. Vinte e oito foram pré- medicados com anti-tiroideus de síntese (ATS). A dose média de ¹³¹I administrada foi 11,5 ± 3 mCi. Ao final de 2 anos, 33 doentes atingiram eutiroidismo e 5 hipotiroidismo (cura total de 92%). A persistência de doença ocorreu em 3, dos quais 2 iniciaram ATS e 1 realizou segunda terapêutica com ¹³¹I, atingindo hipotiroidismo. Do subgrupo com AT, 28 eram do sexo feminino, a idade média de diagnóstico foi de 61 ± 16 anos e de terapêutica com ¹³¹I foi de 63 ± 17 anos. Vinte e dois foram pré- medicados com ATS. A dose média de ¹³¹I administrada foi 12,4 ± 3 mCi. Ao final de 2 anos, 22 doentes atingiram eutiroidismo e 4 hipotiroidismo (cura total 87%). A persistência de doença ocorreu em 4 doentes, os quais iniciaram ATS com controlo da função tiroideia.

Discussão: Nos doentes com BMNT e AT constatou-se um predomínio do sexo feminino com idade média de diagnóstico acima dos 60 anos. A maioria foi medicada com ATS previamente à administração de ¹³¹I e a taxa de cura foi de 92% no BMNT e foi de 87% no AT.

P055. FATORES PREDITIVOS DE CURA APÓS TERAPÊUTICA COM ¹³¹IODO NO ADENOMA TÓXICO E BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

T. Nunes da Silva¹, H. Vara Luiz¹, B. Dias Pereira¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, S. Carmona², A.I. Santos², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Medicina Nuclear. Hospital Garcia de Orta. EPE.

Introdução: O hipertiroidismo associa-se a aumento da morbidade cardiovascular. O ¹³¹Iodo é a terapêutica de eleição para doença nodular da tiróide com hipertiroidismo. Assim é importante a definição de factores preditivos de cura com ¹³¹Iodo.

Objetivo: Estudo dos factores preditivos de cura após ¹³¹Iodo nos doentes com adenoma tóxico (AT) e bócio multinodular tóxico (BMNT).

Métodos: Dados recolhidos retrospectivamente dos processos clínicos do Hospital Garcia de Orta entre Setembro de 2010 e Setembro de 2012. Foram excluídos doentes com seguimento inferior a 1 ano após ¹³¹Iodo. Definiu-se como cura o atingimento do eutiroidismo ou hipotiroidismo e os factores preditivos foram calculados através da regressão logística binária (SPSS 21).

Resultados: Foram seleccionados 48 indivíduos, 29 com BMNT e 19 com AT. Destes, 42 eram do sexo feminino e 32 realizaram anti-tiroideus de síntese (ATS) previamente ao tratamento com ¹³¹Iodo. O valor médio pré tratamento da TSH foi de 0,02 mU/L, da

T4L de 2,12 ng/dL e da T3L de 5,72 pg/mL. A dose média de ¹³¹Iodo administrada foi de 11,61 mCi (4-15) e 42 (89%) apresentaram cura dois anos após ¹³¹Iodo. O sexo feminino [OR 81 (1,8-3.673) p = 0,024, não realização de ATS prévios ao tratamento com ¹³¹Iodo [OR 0,01 (0-0,764)] p = 0,01, e valores mais baixos de T4L pré-tratamento [OR 0,038 (0,02-0,86)] p = 0,04, foram factores independentes de cura. O valor de T3L pré tratamento (p = 0,982) e a dose de ¹³¹Iodo administrada (p = 0,53) não foram factores preditivos de cura.

Conclusão: Oitenta e nove por cento ficaram curados ao fim de 2 anos pós-tratamento. O sexo feminino, a ausência de utilização de anti-tiroideus e valores de T4L mais baixos prévios à terapêutica com ¹³¹Iodo, foram preditores do sucesso terapêutico no conjunto de doentes com AT e BMNT.

P056. TERAPÊUTICA COM VEMURAFENIB NO CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIRÓIDE

A. Garrão, M. Magalhães, A. Catarino, F. Rosário, L. Duarte

Hospital da Luz. Lisboa.

Introdução: O carcinoma anaplásico da tiróide é um tumor raro, muito agressivo e virtualmente incurável quando ocorre metastização à distância.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, 57 anos, que recorreu à urgência do Hospital da Luz em Junho de 2013 por dispneia alta, secundária a massa cervical infiltrativa de crescimento rápido. O diagnóstico inicial, obtido a partir de fragmento de tumor intra-traqueal, foi compatível com carcinoma sarcomatoide do tracto aerodigestivo. O doente foi submetido a ressecção alargada do tumor, com laringectomia total e exereses da traqueia proximal. O diagnóstico definitivo foi de carcinoma anaplásico da tiróide, o que motivou o envio à endocrinologia. O PET-FDG evidenciou metastização pulmonar bilateral. Atendendo aos resultados recentemente publicados (Rosove et al. NEJM. 2013;368:684-5), foi feita pesquisa com identificação de mutação do BRAF V600, tendo-se iniciado terapêutica com vemurafenib, 960 mg de 12-12h, PO. Apesar de se ter objectivado uma resposta parcial às 4 semanas de terapêutica, foi evidente progressão da doença aos 3 meses, vindo o doente a falecer pouco depois por obstrução respiratória alta de início súbito. A terapêutica com vemurafenib foi sempre bem tolerada, não tendo sido identificados efeitos adversos importantes.

P057. RELAÇÃO ENTRE TSH E IMC, PESO E HOMA-IR EM OBESOS EUTIROIDEUS

S. Garrido, A.R. Caldas, T. Pereira, R. Almeida, M.A. Ferreira, A.M. Silva, A. Carvalho, C. Amaral, C. Freitas, R. Carvalho, F. Bravo, J.C. Oliveira, H. Cardoso

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Química Clínica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A maioria dos obesos tem função tiroideia normal. No entanto, vários estudos demonstram que os valores de TSH se apresentam ligeiramente aumentados nesta população, com correlação positiva com o grau de obesidade.

Objetivo: Avaliação da relação entre os níveis de TSH em obesos eutiroideus e IMC, peso e HOMA-IR.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos dados clínicos dos obesos seguidos na consulta multidisciplinar de obesidade do CHP-HSA e submetidos a cirurgia bariátrica entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2012, com recolha de informação prévia à cirurgia (género, idade, peso, IMC, TSH, insulínia em jejum, glicemia plasmática em jejum e HOMA-IR). Dos 300 doentes identificados, 113 foram excluídos por: patologia tiroideia conhecida ou TSH > 4,2 mIU/L (n = 45), registos

insuficientes (n = 50), outros motivos (n = 18). Os resultados foram elaborados através de estatística descritiva, coeficiente de correlação de Spearman e teste de Kruskal-Wallis.

Resultados: Foram considerados elegíveis 187 obesos, com um IMC mediano de 43,9 kg/m² (mín. 32,0; máx. 70,8); 151 mulheres e 36 homens, entre os 20 e os 67 anos (mediana 44). A TSH mediana foi de 1,9 mIU/L (mín 0,5; máx 4,2). Não se constatou uma correlação entre TSH e IMC (r = 0,041; p = 0,577), peso (r = 0,074; p = 0,314) ou HOMA-IR (r = 0,060; p = 0,409). Esta ausência de associação manteve-se quando se analisaram os dados dos 2 sexos separadamente. Também não se constataram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de TSH quando se categorizaram estas 3 variáveis por quartis.

Conclusão: Não se demonstrou uma associação entre os níveis de TSH e IMC, peso e HOMA-IR nesta população de obesos eutiroideos.

P058. MODY 2 CAUSED BY A NEW MUTATION IN THE GCK GENE

A.R. Caldas¹, P. Tavares², M.H. Cardoso¹

¹Endocrinologia, Diabetes and Metabolism Department. Centro Hospitalar do Porto. ²CGC Genetics. Porto.

Introduction: Glucokinase (GCK) acts as a glucose sensor in the pancreatic beta cell and regulates insulin secretion. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 2 results from heterozygous mutations in the GCK gene, impairing its enzymatic activity. We describe two cases of MODY 2 due to a GCK gene mutation not described until now.

Case report: A 63-year-old male is followed in our Hospital for 30 years due to diabetes mellitus (DM). He was diagnosed in his twenties and his family history was strongly positive for diabetes (maternal grandmother, mother and two brothers). He always had a good metabolic control (HbA1c 6-6.8%) under oral anti-diabetic medication (currently under metformin and sitagliptin). Nowadays the only complication is an increased albuminuria (92.5 mg/g creatinin) under irbesartan 300 mg/day. His son is 25 years-old and was diagnosed with diabetes at age 4, by routine analysis. Type 1 diabetes-specific antibodies were always negative, as were his father's. He never needed anti-diabetic medication due to good glycemic control (HbA1c 5.3-6.1%), such that he has only been on diet. He has no complications of the disease. Both clinical presentations were highly suggestive of MODY 2, so a sequencing analysis of the GCK gene was done on both patients and a c.1318G > T (p.Glu440X) heterozygous loss-of-function mutation encoded on exon 10 was identified. It introduces a premature stop codon in the synthesis of GCK, impairing its activity and likely being a MODY 2-causing mutation.

Discussion: There are more than 600 mutations described over the GCK gene, some of them causing MODY 2. Only a few have been detected in exon 10. We report a heterozygous mutation in the exon 10 of the GCK gene still not described in the literature, which results in the typical MODY 2 phenotype, found in two members of different generations of the same family.

P059. THE NEW ORAL AGENTS AND INSULIN ANALOGS IN CLINICAL PRACTICE

J.M. Martins, S. do Vale, A.F. Martins, A.R. Gomes

Endocrine Department. Santa Maria Hospital and Lisbon Medical School.

Introduction: In the last ten years, new oral agents and insulin analogs became available for the treatment of Diabetes Mellitus (DM). It remains to be seen to what extent they were introduced in clinical practice and the results.

Methods: Two databases were used – DM2005 – 271 patients assisted in 2005 and DM2013 – 500 patients assisted in 2013. We compared: a) clinical characteristics; b) pharmacologic regimens; c) metabolic control, blood pressure and lipid levels; e) rate of chronic micro- and macrovascular disease. The SPSS version 19 was used for statistical analysis.

Results: The number of patients assisted almost doubled, with less visits per patient per year. There were more patients with DM1 – from 15% to 24% – and with DM2 treated with insulin (DM2-IT) – from 23% to 27%. Regarding DM1 patients, 22% were using continuous subcutaneous insulin infusion systems (CSCII) and 50% were using intensive regimens (IR) with insulin analogs; before IR were used in 63% of the patients. Regarding DM2 patients treated with oral agents (DM-OT), most patients use triple therapy with an insulin sensitivity modulator (ISM) + dipeptidylpeptidase inhibitors (DPPIV) + insulin secretagog (IS) (39%) with 64% using the new agents, while before most patients were under double therapy – ISM+IS (62%). Metabolic control improved slightly but significantly in DM1 – from 9.3 ± 2.4% to 8.9 ± 1.8% – and in DM1-IT – from 8.6 ± 1.6% to 8.4 ± 1.8%. The rate of retinopathy, nephropathy and peripheral neuropathy was similar (26-41%).

Conclusion: In the last decade several new agents have been introduced for the treatment of DM at a much higher price – “how many, how fast, how safe”. These new drugs have been already extensively introduced in clinical practice. Metabolic control improved slightly over that time period. These improvements are not yet reflected on the rate of microvascular disease.

P060. INSULINOMA: UM DIAGNÓSTICO A CONSIDERAR

F. Gama¹, C. Neves¹, J.S. Nunes¹, L. Matos¹, F. Fonseca¹, J.M. Coutinho², A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Curry Cabral-Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: O insulinoma, apesar de raro (incidência 1:250.000/ano), é a causa mais frequente de hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno no adulto. A baixa especificidade dos sintomas de hipoglicemia e a dificuldade na localização e interpretação imagiológica (90% com dimensões ≤ 2 cm) podem retardar o diagnóstico e tratamento.

Casos clínicos: Caso 1. Mulher, 65 anos, referenciada à Consulta de Obesidade em maio/2011. Antecedentes de HTA, fibrilhação auricular e dislipidemia. Avaliada em outra consulta por múltiplos episódios de lipotimia, confusão mental e visão turva nos últimos 10 anos, alguns com determinação de glicemia capilar (GC) < 30 mg/dl. Portadora de RM abdominal cujo relatório não descrevia alterações. Na Consulta de Obesidade, diagnosticou-se DM tipo 2 através de PTGO. Medicada com metformina, verificou-se agravamento sintomatológico. Efetuou prova de jejum prolongado, interrompida às 4h por clínica de hipoglicemia, confirmada por glicemia-22 mg/dl, insulina-129 µUI/ml e pepC-7,68 ng/ml. A RM abdominal evidenciou massa de 25 mm na região cefálica pancreática, já presente em exame anterior após revisão. Caso 2. Mulher, 57 anos, antecedentes de HTA e síndrome depressivo. Enviada à Consulta de Endocrinologia em fevereiro/2013 após episódio de síncope e hipoglicemia documentada (GC-28 mg/dl). Referia quadro de lipotimia, visão turva e náuseas desde há 3 anos e aumento ponderal de 22 Kg. Tinha efetuado RM abdominal onde não se visualizaram alterações. A prova de jejum prolongado foi interrompida às 12h apresentando glicemia-22 mg/dl, insulina > 300 µUI/ml e peptido C > 20 ng/ml. A TC abdominal revelou imagem na cauda pancreática medindo 18 mm. Nos 2 casos efetuou-se biópsia pancreática por ecoendoscopia (diagnóstico histológico de tumor neuroendócrino)

e enucleação dos nódulos. O exame histológico confirmou o diagnóstico. Assistiu-se a normalização sintomática e laboratorial em ambas doentes.

Discussão: O quadro clínico, semelhante nos dois casos, associado a valores baixos de glicemia capilar era evocador do diagnóstico, facilmente confirmado após curto período de jejum. A interpretação cuidadosa dos exames de imagem alicerçada em diagnóstico clínico-laboratorial robusto permitiu identificação do tumor.

P061. EVOLUÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE UMA DOENTE COM ANOREXIA NERVOSA EM BALANÇA DE BIOIMPEDÂNCIA

M.J. Campos¹, J. Figueiredo², D. Rodrigues¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo;

²Unidade de Nutrição e Dietética. CHUC. EPE.

Introdução: As doenças do comportamento alimentar são consideradas doenças crónicas da civilização, sendo a anorexia nervosa a mais frequente patologia psiquiátrica em raparigas na puberdade e na adolescência. Em todo o mundo, a investigação para a evolução no tratamento da anorexia tem vindo a crescer devido à elevada mortalidade e morbidade da anorexia e também ao aumento da sua expansão. A anorexia tem numerosas complicações médicas, muito devido ao seu diagnóstico tardio. Estas patologias são caracterizadas por alteração no comportamento nutricional e pela restrição alimentar intencional. Dietas extremas, saltar refeições, indução do próprio vômito, exercício excessivo e utilização de diuréticos e laxantes com o objetivo de manter ou reduzir o peso são comportamentos compensatórios de doentes com distúrbios do comportamento alimentar. A forma mais apropriada do tratamento é determinada avaliando a condição do doente associada ao comportamento relativamente aos alimentos, os seus hábitos alimentares e a sua relação com o corpo, não descurando os seus traços de personalidade. O plano alimentar final é individualizado. No tratamento da anorexia tão importante como a evolução do peso no internamento e pós internamento é a monitorização da composição corporal da doente na fase de realimentação de forma a otimizar a terapêutica nutricional e a compreender algumas variações (ganho ou perda) mais ou menos evidentes de peso.

Caso clínico: Apresentamos uma jovem de 20 anos internada no SEDM – CHUC – HUC EPE a partir do serviço de urgência, por suspeita de anorexia nervosa/ perturbação do comportamento alimentar, a quem efetuámos um acompanhamento nutricional muito intensivo de acordo com as orientações internacionais e a quem efetuamos uma monitorização da sua composição corporal em balança de bioimpedância de 8 electrodos, durante 6 meses. A sua composição corporal, nomeadamente a massa magra e massa gorda, evoluiu de acordo com o expectável.

P062. PÉ DIABÉTICO E INFECÇÃO: EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE INTERNAMENTO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DOS HUC-CHUC

J. Saraiva, P. Oliveira, D. Rodrigues, I. Paiva, C. Moreno, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, L. Gomes, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. CHUC. EPE. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Introdução: As complicações do pé são um dos problemas mais graves e dispendiosos da diabetes mellitus. Este trabalho teve como objectivo caracterizar os internamentos por pé diabético durante 2012 no Serviço de Endocrinologia dos HUC-CHUC, EPE e determinar factores associados a amputação.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos de 43 doentes utilizando o programa estatístico SPSS 20.0.

Resultados: Foram realizados 59 internamentos por pé diabético (43 doentes), 69,5% homens, idade média $61,2 \pm 13$ anos. A maioria (84,4%) diabéticos tipo 2, todos com uma longa duração da doença ($20,7 \pm 11,1$ anos), elevada prevalência de complicações microvasculares (83,3% neuropatia, 74,1% retinopatia, 44,4% nefropatia) e macroangiopatia (67,8%). Antecedentes de úlcera em 50% e amputação prévia em 30,5%. A1C média $8,3 \pm 1,9\%$, a maioria (76,3%) sob insulino terapia. Na admissão, 86,5% apresentava infecção moderada a grave (PEDIS 3 e 4), associada a osteomielite em 37,3%. Classificação do pé: neuroisquémico 50,8%, neuropático 28,8%, isquémico 20,3%. Analiticamente: leucócitos $10,9 \times 10^9 \pm 4,1 \times 10^9/L$ e PCR média $9,5 \pm 8,8$ mg/dL ($< 0,5$). *S. aureus* foi isolado em 35,5% (MRSA em metade), *E. faecalis* em 22,6%. Todos fizeram antibioterapia endovenosa de largo espectro (≥ 2 antibióticos em 55,9%), duração média 10 ± 8 dias. 45,8% submetidos a amputação (66,7% *minor*). Duração média de internamento $16,5 \pm 10,2$ dias. Sete doentes (16,3%) reinternados pela mesma lesão. Verificou-se correlação positiva entre a necessidade de amputação e a duração do internamento ($\rho = 0,3$; $p = 0,021$), PCR ($\rho = 0,6$; $p < 0,001$) e leucócitos ($\rho = 0,5$; $p < 0,001$). A maioria dos doentes com osteomielite foi submetida a amputação ($p < 0,001$). Antecedentes de úlcera condicionaram maior risco de amputação major (OR 1,4; IC95: 0,28-7,13), tal como a presença de nefropatia (OR 4,5; IC 0,7-28,8), retinopatia (OR 2,7; IC95: 0,3-28,4) e hemodiálise (OR 1,4; IC95 0,2-10,6).

Conclusão: Nesta série a percentagem de amputações foi elevada, embora tivessem correspondido principalmente a procedimentos *minor*. Salienta-se que se tratou de uma amostra de uma unidade de internamento na qual são admitidos doentes complicados e com infecções severas, frequentemente com repercussões sistémicas.

P063. AVALIAÇÃO DO CONTROLO GLICÉMICO DE DOENTES DIABÉTICOS APÓS INTERNAMENTO ELETIVO NO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

C. Nogueira^{1,3,4}, E. Vinha^{1,3}, D. Carvalho^{1,3,4}, M. Ferreira-de-Almeida^{2,3}, J. Tiago-Guimarães²⁻⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Patologia Clínica; ³Centro Hospitalar São João Porto.

⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A Diabetes mellitus (DM) representa uma patologia importante no âmbito da consulta de Endocrinologia. Quando o mau controlo metabólico em ambulatório persiste, o internamento é uma opção para avaliação e tentativa de correção dos factores subjacentes.

Objetivo: Avaliar o controlo metabólico após internamento eletivo no Serviço de Endocrinologia.

Métodos: Foram revistos os processos de internamento dos doentes internados eletivamente por DM descompensada em 2009 e 2010 no Serviço de Endocrinologia e seguidos até julho de 2012. A análise estatística foi efetuada com o programa SPSS 21.0.

Resultados: Foram incluídos 47 doentes (23 homens), com idade média de $50,8 \pm 16,6$ anos, $16,8 \pm 10,0$ anos de evolução da doença seguidos durante um período médio de $21,0 \pm 7,7$ meses. A maioria dos doentes internados eram diabéticos tipo 2 (61,7%) e tipo 1 (34,0%). Verificou-se uma redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c quando comparando: antes do internamento com internamento ($10,1 \pm 1,4$ vs $9,6 \pm 1,2\%$; $p = 0,018$; $n = 34$), e internamento com fim do período de seguimento ($9,7 \pm 1,4$ vs $9,1 \pm 1,6\%$; $p = 0,022$; $n = 39$). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o número de unidades diárias de insulina que os doentes faziam antes e à data de alta ($71,2 \pm 39,3$ vs

71,0 ± 36,5; p = 0,958; n = 46) e entre o número de unidades de insulina à data de alta e no fim do seguimento (73,4 ± 37,1 vs 75,2 ± 37,3 U/dia; p = 0,598; n = 40). No fim do seguimento, 19,1% (n = 9) dos doentes atingiram níveis de HbA1c inferior a 7%. Estes doentes eram significativamente mais velhos (65,7 ± 9,0 vs 47,2 ± 16,1 anos; p = 0,001), com HbA1c significativamente mais baixa antes do internamento (8,6 ± 0,7 vs 10,6 ± 1,4%; p = 0,001) e com maior variação dos níveis de HbA1c entre antes do internamento e o fim do seguimento (-2,2 ± 1,4 vs -0,2 ± 1,4%; p = 0,002) do que os que não atingiram esse valor de HbA1c.

Conclusão: Verifica-se uma melhoria do controlo glicémico dos doentes quer após a proposta de internamento quer após o internamento eletivo, mas bastante longe dos possíveis objetivos glicémicos, sugerindo que o internamento dificilmente consegue modificar o comportamento perante a doença de muitos doentes, mas pode ser útil num número limitado.

P064. RELAÇÃO ENTRE SATISFAÇÃO COM O SUPORTE SOCIAL E DEPRESSÃO EM DOENTES OBESOS MÓRBIDOS

P. Câmara, M.J. Fagundes, M.J. Brito, I. do Carmo, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria de Lisboa-CHLN.

Introdução: A prevalência da Depressão na obesidade tem sido evidenciada como um dos factores da não adesão ao seu tratamento. Vários estudos em saúde sugerem uma relação entre a falta de suporte social e consequências negativas a nível físico e/ou psicológico, tais como ansiedade, depressão, solidão e uma maior fragilidade no caso de doença.

Objetivo: Através deste estudo exploratório investigar a relação entre a Depressão e a Satisfação com o Suporte Social na obesidade mórbida.

Métodos: A amostra foi composta por um grupo clínico de 122 indivíduos (61 mulheres e 61 homens), utentes da Consulta de Obesidade dum Hospital Central de Lisboa, todos com diagnóstico de obesidade mórbida e candidatos a cirurgia bariátrica. Utilizou-se um questionário sócio-demográfico (desenvolvido para o estudo), a Escala de Satisfação com o Suporte Social (Ribeiro, 1999), e a Escala de Depressão, Ansiedade e Stress de Lovibon (1995), adaptado para a população portuguesa por Pais-Ribeiro. A análise estatística foi processada através do Teste de Correlação de Pearson (software SPSS, versão 15.0).

Resultados: Verificou-se uma forte correlação negativa entre a Satisfação com o Suporte Social e a Depressão nesta amostra (r = -0,904, p = 0,01).

Conclusão: Este estudo revelou o impacto da percepção de baixo Suporte Social na gravidade de sintomas de Depressão em doentes obesos mórbidos, evidenciando a pertinência de mais estudos neste âmbito e da sua implementação nos planos de intervenção desta doença crónica.

P065. GESTÃO DE DIABETES EM SMARTPHONES

J. Graça¹, P. Brandão¹, C. Neves², C. Esteves², S. Belo², Z. Sousa², D. Carvalho²

¹Instituto de Telecomunicações. Computer Science Dept.;

²Serviço de Endocrinologia. Faculdade Medicina. Universidade do Porto.

Para uma melhor qualidade de vida e evitar as complicações da doença, os diabéticos do tipo I requerem um controlo rigoroso da sua doença. Isto implica registos de níveis de glicemia, hidratos de carbono (HC), insulina, exercício e outros fatores que influenciam a glicemia. Estes registos permitem ao paciente rever as suas

decisões e avaliar os seus resultados, bem como a discussão com o corpo clínico. De um modo geral, os pacientes registam estes dados em papel, tornando difícil para o próprio e para os médicos a revisão, interpretação e correlação dos dados. Para aferir essa realidade realizou-se um questionário a diabéticos tipo I no serviço de endocrinologia do Hospital S. João. Obtiveram-se 66 respostas de 30 pessoas entre os 18-29 anos, 31 entre 30-55 e 5 com mais de 55. 48 faziam registos em papel, sendo que desses, 33 também o faziam no medidor. Os registos efetuados e a sua relevância para os inquiridos estão refletidos nas tabelas anexas. Para auxiliar a tarefa dos registos e aumentar a sua adoção, desenvolvemos uma aplicação para *smartphones* com um desenho simples e intuitivo. Como resultado obteve-se uma aplicação orientada ao processo em oposição ao foco no registo de dados, dando ênfase à atividade (ex.: refeição), em que se guia o registo dos dados relevantes (do exemplo: glicemia, HC, foto da refeição, insulina, data/hora). A apresentação, na aplicação e nos relatórios gerados, é simples e fácil de interpretar, relacionando os registos. Também se permite registar outros dados clínicos, indicados como relevantes nos questionários e pelo pessoal clínico. O desenvolvimento conduziu a uma aplicação móvel de saúde para diabéticos que pode auxiliar no controlo da doença. Numa segunda fase, planeamos introduzir avisos inteligentes baseados em protocolos médicos que usam os registos para contextualizar e adequar esse conselho. Testes clínicos e de usabilidade seguir-se-ão.

P066. DIABÉTICO CONTROLADO, JÁ POSSO FICAR DESCANSADA...

C. Basto, J. Gentil, A.L. Mateus

USF Araceti.

A principal causa de úlcera em pé diabético é neuropática. Quando a úlcera é complicada por infecção, esta combinação pode ameaçar a viabilidade do membro e a própria vida do doente. Ao contrário da neuropatia, a doença isquémica não é resultado directo da doença metabólica, embora seja agravada por esta. A diabetes é um factor de risco de aterosclerose a somar aos factores conhecidos para a população geral. As lesões do pé diabético e as amputações são uma causa importante de admissões hospitalares e conduzem a mortalidade significativa. Para além das consequências médicas, esta patologia comporta também encargos sociais e económicos para os doentes, família e sociedade. Descreve-se o caso clínico de um utente de 81 anos, diabético desde 2005, hipertenso, ex-fumador, com doença coronária conhecida, mas sem doença microvascular documentada. Medicado para a diabetes apenas com metformina 1.000 mg 2 × dia. Em Abril de 2013 na sequência de um traumatismo ligeiro no pé, surgiu uma pequena úlcera de 0,5 cm de diâmetro, localizada no terceiro dedo do pé esquerda. O doente não valorizou a lesão e fez auto-cuidado no domicílio, até à consulta de diabetes em Junho. De notar que o doente apresentava bom controlo metabólico com uma HbA1c de 5,5%, e uma colesterol LDL de 68 mg/dl. Por persistência do quadro clínico fez dois ciclos de antibiótico, sem sucesso. Ao exame objectivo destacava-se uma diminuição do pulso pedioso esquerdo, com um índice tornzele-braço < 0,9. O eco-Doppler revelou placas instáveis em todos os segmentos proximais e distais, com oclusão das artérias femorais superficiais bilateralmente. Em face deste resultado foi optimizada a terapeutica médica para a doença arterial periférica, e o doente foi encaminhado para consulta de cirurgia vascular, tendo em vista uma revascularização. Este caso clínico alerta para a importância de um diagnóstico célere de doença arterial periférica, num doente diabético, com excelente controlo metabólico, por forma a optimizar o tratamento do pé diabético e assim evitar a progressão das lesões.

P067. UM CASO DE MASTOPATIA DIABÉTICA

C. Brites, J.M. Aragüés, D. López, L. Fernandes, M. Mascarenhas

Centro de Saúde de Alvalade-USF do Parque. Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital de Santa Maria.

Introdução: A mastopatia diabética é uma doença rara, benigna, definida por um conjunto de características clínicas, imagiológicas e histológicas. Existem poucas centenas de casos descritos, sendo apenas cerca de 11 casos no sexo masculino. Clinicamente apresenta-se como nodularidade mamária, única ou múltipla, palpável ou não, uni ou bilateral, habitualmente não dolorosa. Na mamografia são característicos o aumento de densidade do parênquima e a ausência de microcalcificações. Na ecografia mamária apresenta-se como áreas hipocogénicas mal definidas com cone de sombra marcado. Imagiologicamente não é possível excluir a malignidade das lesões, sendo necessário o exame histológico. Esta entidade não está associada a progressão ou aumento do risco para neoplasia da mama, mas o diagnóstico diferencial é fundamental.

Caso clínico: Doente de 44 anos, sexo masculino, com massa mamária direita, dolorosa, com cerca de 3 anos de evolução. Antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 há 26 anos (HbA1c 9,7%), complicada com retinopatia, e hipertensão arterial medicada e controlada. Antecedentes familiares: mãe e tia materna com neoplasia da mama. À observação apresentava nódulo mamário com 20 x 9 mm, de consistência firme, doloroso à palpação. Mamografia: formação nodular de consistência firme, com contornos pouco precisos e moderada densidade, sem microcalcificações. Ecografia mamária: nodularidade hipocogénica e heterogénea pouco precisa. Biópsia: fragmentos de glândula mamária com focos de hiperplasia ductal usual, áreas de fibrose e moderado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário peri-ductal, compatível com mastopatia fibrosa da diabetes.

Conclusão: A mastopatia diabética é uma entidade benigna que se apresenta clínica e imagiológicamente com características suspeitas, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com neoplasia da mama. É essencial estabelecer este diagnóstico por meio de histologia e conhecer o seu prognóstico favorável de modo a evitar tratamentos e procedimentos repetidos e desnecessários, a ansiedade do doente e o consumo de recursos de saúde.

P068. ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO E ESCOLARIDADE

M. Almeida Ferreira, I. Carvalho, R. Almeida, S. Garrido, A.R. Caldas, T. Pereira, A.M. Silva, A. Carvalho, C. Freitas, C. Amaral, H. Neto, R. Guimarães, S. Pinto, J. Martins, J. Muras, I. Gonçalves, J. Vilaverde, I. Palma, R. Carvalho

Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético Dra. Beatriz Serra.
Consulta de Terapêutica Educacional de Diabetes.
Hospital de Santo António-Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: As úlceras do Pé Diabético (PD) são um problema grave, que coloca o doente em risco de amputação. O baixo nível de escolaridade tem sido implicado no seu desenvolvimento. Este trabalho compara o nível de escolaridade entre dois grupos de doentes diabéticos: um com e outro sem úlceras de PD.

Métodos: Recolha de informações demográficas e clínicas dos processos dos doentes com diabetes tipo 2 observados pela primeira vez na Consulta Multidisciplinar de PD do Centro Hospitalar do Porto, durante um ano – grupo 1: 490 doentes (53,1% homens), com 68,0 ± 10,2 anos de idade. O mesmo foi feito nos doentes diabéticos tipo 2 sem história de úlceras de PD, observados na Consulta Terapêutica Educacional de Diabetes da mesma instituição, no mesmo período – grupo 2: 125 doentes (55% homens), com

59,9 ± 9,2 anos. Dados analisados em SPSS (estatística descritiva; teste Chi-quadrado; nível de significância = 0,05).

Resultados: Comparando os níveis de escolaridade, entre os grupos 1 e 2 respectivamente, por ciclos de ensino, verificou-se o seguinte: 23% vs 8% de analfabetos (p = 0,007); 65,9% vs 61,5% de doentes com o primeiro ciclo (p = 0,7); 4,3% vs 10,4% de doentes com o segundo ciclo (p = 0,1); 3,7% vs 11,2% de doentes com o terceiro ciclo (p = 0,07); 1,5% vs 4,8% de doentes com o ensino secundário (p = 0,25); 1,6% vs 3,2% de doentes com o ensino superior (p = 0,6). A proporção de doentes cujo nível de escolaridade era superior ao primeiro ciclo foi diferente entre os grupos: 11,1 vs 29,6% (p = 0,003).

Conclusão: A proporção de analfabetos foi significativamente maior nos doentes com úlcera de PD. Nos doentes com escolaridade, a presença de úlcera de PD pareceu estar associada a um grau de instrução inferior ao segundo ciclo. O baixo nível de escolaridade parece associar-se a maior prevalência de úlceras de PD, tornando-se necessário reforçar a educação destes doentes.

P069. STUDY OF ONCE-DAILY LEVEMIR (SOLVETM) – SEGURANÇA E EFICÁCIA DE LEVEMIR UMA VEZ DIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA COM DM2: ESTUDO DE COORTE DE 6 MESES.

L. Raimundo¹, F. Azevedo², M. Kozarzewski³

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Garcia de Orta. Almada.

²Serviço de Medicina Interna. Hospital do Espírito Santo. Evora.

³Departamento Médico. Novo Nordisk Portugal.

Introdução: A insulina detemir está recomendada para administração de uma dose diária em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Pretende-se com este estudo avaliar, num contexto clínico real, a segurança e eficácia da insulina detemir administrada uma vez dia em doentes com DM2 não controlados com terapêutica antidiabética oral (ADO).

Métodos: SOLVE é um estudo de coorte, internacional, com duração de 24 semanas, em que se administrou insulina detemir uma vez dia a doentes com DM2 tratados com um ou mais ADO e sem tratamento prévio com insulina. Os doentes foram incluídos segundo critério do investigador. Foram recolhidos dados clínicos de rotina em três ocasiões distintas: imediatamente após início do tratamento com insulina detemir uma vez dia (basal), às 12 e às 24 semanas.

Resultados: 292 doentes foram incluídos em Portugal por 60 investigadores. As características basais deste grupo foram as seguintes: idade 64,6 ± 11,5 anos; 46,7% do sexo masculino; BMI 28,7 ± 5,0; HbA1c 9,1 ± 1,78%, diagnóstico de diabetes com 12,0 ± 8,4 anos. A terapêutica basal com ADO mais comum foi metformina 81,4%, sulfonilureia 58,6% e iDPP-IV 46,6%. Após 24 semanas de tratamento verificou-se uma diminuição média da HbA1c de 1,6% (-1,85; -1,36) e a proporção de doentes a atingir o objectivo terapêutico de HbA1c < 7,0% com e sem hipoglicemias foi respectivamente de 33% e 13,8%. Durante o período de observação não foram reportadas reacções adversas graves. Foi registado um episódio de hipoglicemia grave. A incidência de hipoglicemias ligeiras e nocturnas foi respectivamente de 4,9 ppy e 0,1 ppy. A alteração de peso às 24 semanas relativamente ao valor basal foi de 0,19 Kg (-0,37; 0,74). A dose inicial de insulina foi de 13,7 ± 8,0 U aumentando para 19,6 ± 11,5 U no final do período de observação, correspondendo a uma dose de insulina por Kg de 0,17 ± 0,1 e 0,25 ± 0,15, respectivamente.

Conclusão: O tratamento da DM2 com insulina detemir uma vez dia melhora o controlo glicémico sem aumento de peso e com baixa incidência de hipoglicemias ligeiras.

P070. ESTUDO DIAPROKAL: SEGURANÇA E CONTROLO METABÓLICO EM PACIENTES OBESOS DIABÉTICOS TIPO 2 DEPOIS DE 4 MESES DE TRATAMENTO COM UM MÉTODO MULTIDISCIPLINAR DE PERDA DE PESO BASEADO NA DIETA PROTEINADA

C. Marques¹, E. Tristao¹, I. Sajoux², A. Goday³

¹Nutrition Department. CO PNK Distribution, Portugal.

²Departamento Médico. PronoKal® Group, Barcelona, Espanha.

³Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona, España.

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia do método de perda de peso baseado na dieta proteinada (Método DiaproKal®) em comparação com uma dieta hipocalórica em pacientes obesos DM2.

Métodos: Ensaio clínico aleatório (1:1), aberto, controlado, prospetivo, multicêntrico, com pacientes obesos DM2 não-insulinodependentes submetidos a tratamento de perda de peso com dieta proteinada (DP) vs uma dieta hipocalórica (DH). O seguimento foi de 4 meses, com controlos cada 15 dias. Reuniram-se dados clínicos (peso, IMC e perímetro da cintura [PC]), controlo metabólico (glicemia, HbA1c, insulinoresistência = índice HOMA > 3,2) e dados de segurança e tolerabilidade (perfil hepático e renal, cetonemia capilar, microalbuminúria e presença de efeitos adversos). Foram avaliadas as diferenças entre grupos mediante testes ANOVA ou T de Student e o teste exato de Fisher.

Resultados: Foram incluídos 89 pacientes, dos quais 76 (40 grupo DP e 36 grupo DH) completaram o estudo. A diminuição de peso, IMC e PC foram significativamente superiores no grupo DP ($p < 0,001$). O controlo metabólico aos 4 meses foi superior no grupo DP: menor glicemia (média: $111,40 \pm 26,86$ mg/dl vs $127,13 \pm 27,15$ mg/dl; $p = 0,010$), menor HbA1c (média: $6,01\%$ vs $6,42\%$; $p < 0,05$), maior percentagem de pacientes com HbA1c < 7% (DP: $87,5\%$ vs DH: $74,3\%$) e maior descenso de pacientes com insulinoresistência (DP $-41,4\%$ vs DH $-15,4\%$). A segurança a nível renal e hepático foi similar entre grupos. Não houve diferenças em relação à percentagem de pacientes com microalbuminúria positiva (DP: $6,3\%$ vs DH: $17,6\%$; ns). As cetoneurias capilares do grupo DP mantiveram-se controladas e nenhum paciente apresentou risco de cetoacidose. Os efeitos adversos no grupo DP foram leves e transitórios.

Conclusão: A dieta proteinada demonstrou ser uma opção terapêutica segura e eficaz para a perda de peso em pacientes obesos DM2, apresentando efeitos adversos leves e transitórios e conseguindo um melhor controlo metabólico.

P071. EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE MULHERES SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA NO PERÍODO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO

D. Picas Carvalho¹, R. Poínhos¹, A. Fernandes², J. Maia da Costa², M. Pereira², F. Correia^{1,3}

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. ²Hospital de Braga. ³Centro Hospitalar de São João. EPE.

Introdução: Nos últimos anos tem havido um interesse renovado no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida em concomitância com a epidemia da obesidade. A cirurgia bariátrica tem provado ser um tratamento eficaz que ajuda no cumprimento do plano alimentar e consequentemente na perda ponderal.

Objetivo: Avaliar a evolução do IMC antes e após a cirurgia bariátrica, de acordo com a idade e diferentes métodos cirúrgicos.

Métodos: Este estudo consistiu em analisar os dados de 191 obesas submetidas a banda gástrica ajustável ou ao sleeve gástrico, seguidas nas consultas de Nutrição no serviço de

Endocrinologia do Hospital de Braga. Foi avaliada a informação presente nos processos clínicos das participantes em determinados momentos temporais.

Resultados: Em ambos os métodos houve uma diminuição gradual do IMC entre o momento da cirurgia e os 6 meses após. As doentes submetidas a banda gástrica ajustável tiveram melhores resultados de IMC entre o momento da cirurgia e os 15 dias após, enquanto as mulheres submetidas a sleeve gástrico tiveram piores resultados de IMC entre os 3 e os 6 meses após a cirurgia. Mais de metade das doentes submetidas a banda gástrica ajustável apresentavam obesidade grau I ou obesidade grau II ao fim de 12 meses e a maioria das submetidas a sleeve gástrico apresentavam pré-obesidade ou obesidade grau I.

Conclusão: Foram encontradas diferenças entre os dois tipos de métodos cirúrgicos. Apesar da obesidade grau I ter sido a classificação final mais predominante ao fim de 12 meses após, a cirurgia bariátrica permitiu a diminuição acentuada no IMC, com melhores resultados no sleeve gástrico.

P072. HIPOGLICEMIA EM DOENTE COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 – FACTUAL OU FACTÍCIA?

D. Guelho¹, I. Paiva¹, D. Rodrigues¹, C. Batista¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, R. Dantas², N. Vicente¹, L. Cardoso¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC. EPE.

²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar Baixo Vouga. EPE

Introdução: A hipoglicemia factícia resulta da administração sub-reptícia de insulina ou insulino-secretagogos. Ocorre em não diabéticos com conhecimento dos fármacos hipoglicemiantes, ou em diabéticos que manipulem intencionalmente as suas doses.

Caso clínico: Mulher de 42 anos, com diabetes mellitus tipo 1 desde os 14 anos, sob insulino-terapia intensiva, referenciada por hipoglicemias graves recorrentes nos últimos 2 meses, apesar de sucessivas reduções das doses de insulina. Antecedentes de depressão já medicada. EO: consciente e orientada, com recusa de comunicação inter-pessoal, TA: $144/78$ mmHg, FC: 96, Pabd: 103 cm, IMC: $31,1$ Kg/m². HbA1c: $8,5\%$. Seis horas após admissão iniciou hipoglicemias graves (< 40 mg/dL) recorrentes, erráticas e de difícil reversão, com necessidade de perfusão de dextrose a 30% e 50% por cateter venoso central durante > 48h. Efectuada monitorização continua da glicose (MCG), inicialmente com CGMS®, que registou discrepâncias marcadas entre a glicose intersticial e capilar; de seguida com Guardian RT®, que revelou ausência de registo do sensor em períodos nocturnos coincidentes com diminuição abrupta da glicose. Investigação complementar (durante os episódios de hipoglicemia): sulfonilureias (clorpropamida, glibenclamida e tolbutamida): < $0,1$ µg/mL, insulina: > 300 µU/mL, peptídeo C: < $0,1$ ng/mL, pro-insulina: < $0,1$ pmol/L, beta-hidroxi-butarato: $0,17$ mmol/L. Acs. anti-insulina: $16,15$ UI/mL (< $0,4$). Prova de jejum prolongados em hipoglicemia espontânea. Constatou-se que as hipoglicemias graves eram precedidas por visitas de familiares, ausências da doente da enfermaria ou após idas à casa-de-banho. Confrontada pela equipa com os dados laboratoriais e observada pela psiquiatria com ajuste terapêutico, retomou esquema de insulino-terapia e teve alta duas semanas depois com situação estabilizada e mais comunicativa. Reavaliação um mês após a alta sem novos registos de hipoglicemias graves.

Conclusão: A história fornecida divergiu estudo complementar pressupondo uma doença factícia, com registos de MCG também discrepantes. A tríade composta por hipoglicemia, insulina inapropriadamente elevada e peptídeo C baixo sugere o diagnóstico. A sua confirmação requer uma avaliação e confrontação cuidadosas. A hipoglicemia factícia entre diabéticos condiciona uma dificuldade

diagnóstica acrescida e uma maior imprevisibilidade do prognóstico a longo prazo.

P073. REVISÃO DE INSULINOMAS NO CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO ENTRE 1980 E 2013

E. Lau^{1,2}, J. Oliveira^{1,2}, A.I. Oliveira^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. EPE. ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: Os insulinomas são tumores endócrinos pancreáticos raros com origem nas células β , caracterizados por hipoglicemia, decorrente da hipersecreção de insulina.

Objetivo: Caracterização demográfica, clínica, imagiológica e patológica de insulinomas identificados nos últimos 23 anos.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de insulinomas identificados no registo do S de Anatomia Patológica, no período decorrido entre Janeiro/1980 e Outubro/2013.

Resultados: Identificamos 10 doentes, 7 (70%) do sexo feminino. A mediana de idade de início dos sintomas foi de 50 anos, sendo a mediana de tempo até à cirurgia de 1 mês. De 9, todos se apresentaram com sintomas neuroglicopénicos e autonómicos, com excepção de 2 (20%) que não tinham descritos sintomas autonómicos. A tríade de Whipple estava presente nesses 9 casos ao diagnóstico e nenhum estava associado a MEN-1. Nestes, realizada TC abdominal em 3, com localização do tumor num doente e sem localização em 2; RM realizada e diagnóstica em 2; ecoendoscopia realizada e não diagnóstica em 1; angiografia e cintigrafia com sucesso em 1; ecografia abdominal não identificou tumor nos 3 em que foi efectuada. Foi efectuado tratamento pré-cirúrgico com diazóxido em 3 casos. Foi efectuada enucleação do tumor em 2 e nos restantes pancreatectomia parcial. Os tumores eram solitários, 6 localizados na cabeça, 1 no corpo e 3 na cauda, com uma mediana de diâmetro de 2 cm. Dois com invasão de margem cirúrgica e em nenhum invasão linfática ou vascular. Houve complicações cirúrgicas (fístula e infecção) em 3 doentes. Não se verificou recorrência dos sintomas oudo tumor em nenhum caso.

Conclusão: À semelhança da literatura, verificou-se predomínio de insulinomas no sexo feminino, com idade de aparecimento correspondente ao pico de incidência entre a 3ª e 5ª década de vida e clinicamente dominados por sintomas neuroglicopénicos. Realça-se o facto de em nenhum dos doentes ter ocorrido recorrência após a cirurgia.

P074. NEUROPATIA DIABÉTICA EM INDIVÍDUO JOVEM COM DIABETES MELLITUS ANTI-GAD POSITIVA RECENTEMENTE DIAGNOSTICADA: UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE NEURITE INSULÍNICA

C. Esteves, E. Lau, J. Meneses, G. Jorge, C. Neves, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A neurite insulínica é uma forma infrequente de apresentação de neuropatia diabética, habitualmente associada à súbita intensificação do controlo metabólico em indivíduos com diabetes mellitus mal controlada de longa duração. Apresentamos um caso de neurite insulínica num indivíduo jovem, poucas semanas após o início de insulinoterapia, após o diagnóstico.

Caso clínico: Sexo masculino, 22 anos, história prévia de excesso ponderal até aos 19 anos, altura em que iniciou regime de atividade física intensiva e registou perda ponderal de 30% do

peso inicial nos três anos seguintes. Detetada hiperglicemia de jejum (glicose plasmática 404 mg/dL) em análise de rotina junto do Médico de Família e referenciado ao Serviço de Urgência por esse motivo. Não se verificou presença de cetoacidose, porém apresentava cetonúria. Iniciou insulinoterapia no internamento, onde colheu estudo analítico que mostrou presença de anticorpos anti-GAD (31 UI/mL), com peptídeo C em jejum 0,43 ng/mL. Em ambulatório, ao fim de 2 meses de seguimento, inicia quadro de dor neuropática intensa, tipo queimadura em ambos os pés, com agravamento noturno, alodinia, hiperalgesia e compromisso motor com incapacidade para realizar marcha, essencialmente nos membros inferiores. Foram excluídas outras causas de neuropatia e foi realizada electromiografia, compatível com o diagnóstico de neuropatia diabética. A dor foi controlada com pregabalina, tramadol e amitriptilina, com melhoria clínica. Na revisão do processo clínico, confirmada presença de hiperglicemia em análise pré-operatória, três anos antes do diagnóstico.

Conclusão: A neurite insulínica é uma forma de neuropatia diabética que ocorre com a melhoria súbita do controlo metabólico em indivíduos cronicamente mal-controlados. O caso descrito refere-se a um indivíduo com diabetes mellitus latente autoimune de longa duração, que constitui uma apresentação rara neste grupo etário. O surgimento da neurite insulínica é um fator a favor desta hipótese.

P075. NÚMERO DE HOSPITALIZAÇÕES E MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SÃO MAIORES EM DOENTES COM DIABETES

P. Freitas^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, E. Lau^{1,4,5}, M.F. Lobo², T. Silva-Costa^{2,3,5}, A. Freitas^{2,3,5}, D. Carvalho^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde. ³Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde. ⁴Centro Hospitalar São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) associa-se a um aumento das complicações cardiovasculares, das quais a mais comum é a doença coronária com conseqüente desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Avaliar 1) a prevalência de hospitalizações por IC: a) na DM vs população geral; b) na DM1 vs DM2; 2) a mortalidade por IC na DM vs população geral; 3) a prevalência de obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) ou sobrecarga ponderal (IMC \geq 25 kg/m²) nos doentes com IC (DM vs população geral).

Métodos: Análise transversal de doentes internados no Centro Hospitalar São João entre 1988 e 2012. As amostras foram definidas de acordo com diagnóstico primário e/ou secundário de IC e/ou diabetes, codificados de acordo com o CDI-9-MC. A prevalência de hospitalizações é expressa em percentagens e o teste χ^2 foi utilizado para análise inferencial, com nível de significância para $\alpha = 0,05$.

Resultados: Verificámos que a prevalência de IC foi superior em diabéticos [15,50% (16.153)] vs população geral [3,90% (3.5143)]; $p < 0,001$. Em diabéticos, esta prevalência foi maior nas mulheres, não se encontrando diferenças relativamente ao género na população geral. Quando avaliada por anos, verificámos que a prevalência de IC aumentou nos diabéticos vs população geral a partir de 2003. Dos diabéticos com IC a maioria apresentava DM2 [95,69% (15.457) vs 4,31% (696)]; $p < 0,001$. A prevalência de IC foi superior nas mulheres independentemente do tipo de DM. A mortalidade por IC foi superior na DM vs população geral [(0,30% vs 0,10%); $p < 0,001$], sendo maior nas mulheres em ambos os grupos. Verificámos, que nos doentes com IC, a prevalência de obesidade foi superior na DM [19,70% (3.189); $p < 0,001$] vs população geral [7,70% (2.717); $p < 0,001$]. Em ambos os grupos a população era maioritariamente constituída por indivíduos com obesidade de grau I e II.

Conclusão: A prevalência de hospitalizações e mortalidade por IC foi superior em diabéticos comparativamente à população geral, verificando-se um aumento de hospitalizações por IC nos últimos 10 anos.

P076. GIGANTISMO HIPOFISÁRIO – CASO CLÍNICO

R. Espírito Santo, T. Sabino, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: O gigantismo hipofisário resulta da hipersecreção de somatotrofina por um adenoma hipofisário, antes do encerramento das epífises ósseas. É uma entidade clínica rara, com incidência semelhante em ambos os sexos, ocorrendo habitualmente de forma esporádica e isolada.

Caso clínico: Rapariga de 17 anos e 3 meses, menarca aos 14 anos com oligomenorreia, referenciada à consulta de Endocrinologia em 2004 por amenorreia nos últimos 13 meses. Negava hirsutismo, galactorreia, cefaleias, perturbações visuais ou alterações ponderais. Ao exame objetivo apresentava estatura 1,85 m (> p95), peso 83 Kg (> p95), fâcies “grosseiro”, diastemas, sem défices campimétricos por confrontação. Estatura previsível familiar de 1,63 m. Estudo analítico: GH 39,0 ng/ml [0,06-5,0], IGF1 691 ng/ml [261-752]; prova de tolerância à glicose oral: nadir de GH 25,2 ng/ml às 2 horas, sem disglucemia. Rastreio de NEM 1 negativo. Idade óssea de 14-15 anos. A RM hipotálamo-hipofisária revelou macroadenoma hipofisário com extensão supraselar. Campimetria sem alterações. Submetida a cirurgia hipofisária por via transfenoidal, com confirmação anatomopatológica de adenoma produtor de hormona do crescimento. Após cirurgia apresenta critérios de cura com GH 0,67 ng/ml, IGF1 305 ng/ml, PTGO com nadir de GH 0,11 ng/ml, e preservação da restante função hipofisária. A doente reiniciou ciclos menstruais espontâneos e regulares, e mantém critérios de cura decorridos 8 anos.

Discussão: O diagnóstico precoce de Gigantismo/Acromegalia exige um elevado índice de suspeição. Neste caso, a existência de amenorreia e a discrepância com a estatura previsível familiar, permitiu um diagnóstico atempado que possibilitou acura cirúrgica.

P077. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E IDENTIFICAÇÃO DE UMA NOVA MUTAÇÃO DO GENE DA VASOPRESSINA

P. Marques¹, M.I. Alvelos², I. Gonçalves², M.J. Bugalho¹, M.C. Lemos²

¹Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ²Centro de Investigação em Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior (CICS-UBI).

Introdução: A diabetes insípida central familiar é uma doença rara, caracterizada por uma deficiência progressiva de vasopressina e uma transmissão autossómica dominante. Está associada a diferentes mutações do gene que codifica a hormona vasopressina (gene AVP). O objetivo deste estudo foi a caracterização clínica e molecular de uma família com diabetes insípida central.

Métodos: Identificou-se um doente com história de poliúria (cerca de 10 L/dia) e polidipsia, desde os 20 anos de idade. Apresentava uma história familiar com vários membros afetados, distribuídos por 3 gerações e com um padrão de hereditariedade autossómica dominante. Determinaram-se os balanços hídricos e as osmolalidades séricas e urinárias basais e após 4h de restrição hídrica. O estudo imagiológico foi realizado por ressonância magnética crânio-encefálica. Para o estudo genético, procedeu-se à sequenciação do gene AVP. As consequências funcionais da mutação foram analisadas por estudos de transfeção em culturas celulares.

Resultados: As osmolalidades sérica e urinária basais e 4h após restrição hídrica foram de 293,2 e 87,5 mOsm/Kg e de 298,6 e 124,8 mOsm/Kg, respectivamente. A terapêutica instituída (dDAVP, 10 µg, bid, via intra-nasal) resultou numa redução da diurese para cerca de 2-3 L/dia. A ressonância magnética demonstrou perda do hipersinal em T1 correspondente à neuro-hipófise. A sequenciação do gene AVP revelou uma mutação no códon de iniciação (c.2T > C), alterando o local de iniciação de tradução da proteína. Estudos de imunofluorescência demonstraram a retenção intracelular da proteína mutada.

Conclusão: A mutação encontrada, aqui descrita pela primeira vez, elimina parte do peptídeo de sinalização que constitui a pré-pro-hormona, impedindo a sua secreção. A expressão tardia desta doença poderá ser explicada pela retenção intracelular e efeito citotóxico do precursor mutado e consequente degeneração progressiva dos neurónios produtores de vasopressina.

P078. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO DE HISTIOCITOSE X

G. Rocha¹, M. Sousa², S. Neves³, M.J. Oliveira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Interna;

³Serviço de Pneumologia. CHVNG/E.

Introdução: O síndrome de polidipsia e poliúria pode ser dividido etiologicamente por polidipsia primária, diabetes insípida (DI) central e DI nefrogénica.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de uma mulher de 28 anos com história de tabagismo activo e trombocitopenia hereditária que foi referenciada à consulta de Endocrinologia com quadro de polidipsia (aproximadamente 6 L/dia) e poliúria com duas semanas de evolução. Não havia história de consumo de fármacos para além de ACO, traumatismo craniano, sem queixas neurológicas e sem outros sinais ou sintomas de défices hipofisários. No primeiro estudo analítico apresentava sódio plasmático normal (141 mmol/L), densidade urinária normal (1020), função renal normal. Pediu-se novo estudo analítico e RMN hipofisária. Neste intervalo houve um claro agravamento clínico com uma polidipsia de 12L/dia. Na repetição do estudo analítico mantinha ionograma e função renal normais e foi pedido um estudo da secreção da hipófise anterior também normal. A RMN evidenciava um aumento do volume e espessura da neurohipófise e da haste hipofisária com aumento da captação de contraste nestas estruturas e hipossinal em T1 da neurohipófise. Estas imagens poderiam surgir em contexto de tuberculose, sarcoidose, histiocitose X ou infundíbulo neurohipofisite. Foi pedida colaboração de Pneumologia também porque a doente tinha tido contacto profissional com tuberculose pulmonar. Excluiu-se tuberculose e sarcoidose como causas e as imagens pulmonares em TAC eram muito sugestivas de histiocitose X observando-se inúmeros nódulos cavitados nos lobos superiores de ambos os pulmões. Concluiu-se assim que a doente tem uma histiocitose com atingimento pulmonar e hipofisário. Está em abstinência tabágica desde o diagnóstico e houve já melhoria imagiológica a nível pulmonar mas não hipofisário. Mantém-se com reposição de desmopressina e bem controlada do ponto de vista hidroelectrolítico. Não surgiram novos défices hipofisários.

P079. POLINEUROMIOPATIA NO CONTEXTO DE UM ADENOMA HIPOFISÁRIO: UM DESAFIO CLÍNICO

M.J. Santos¹, V. Fernandes¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia;

³Consulta de Grupo de Hipófise. Hospital de Braga.

Caso clínico: Doente de 62 anos, sexo feminino, que recorreu ao Serviço de Urgência por diminuição progressiva da força

dos membros inferiores e mãos, levando a incapacidade para andar. História médica passada: osteoartrite digital erosiva; hipertensão arterial; taquicardia supra-ventricular paroxística. Medicação: aspirina, sulfato de hidroxycloquina, amiodarona, lercanidipina, candesartan, hidroclorotiazida e rilmenidina. Ao exame físico apresentava: peso 50 Kg, IMC 22,2 Kg/m², TA 142/84 mmHg; atrofia muscular proximal, tetraparésia flácida (força muscular grau 3), ausência de reflexos osteotendinosos nos membros inferiores e bíceps; hipostesia nos membros inferiores e desequilíbrio. Foi internada no Serviço de Neurologia por suspeita de síndrome de Guillain-Barré e tratada com imunoglobulina iv durante 5 dias, com discreta melhoria. Estudo etiológico: Punção lombar – LCR: proteínas 1,3 g/L, 20 células/ μ L. Eletromiografia: processo polineuropático motor, axonal, proximal, com evidência de reinervação motora. RMN cerebral: adenoma hipofisário (27 x 15 mm), com erosão do pavimento e dorso selares e invasão do seio esfenoidal. RMN da coluna vertebral: fratura subaguda de D6. Na+ 141 mmol/L, K+ 3,7 mmol/L; ACTH manhã: 54,1 pg/ml; cortisol 23h: 15,76 μ g/dl, cortisol manhã após frenação noturna (1 mg de dexametasona): 11,23 μ g/dl; FT3 2,43 pg/ml; FT4 2,05 ng/dl; TSH 0,527 mUI/ml. Evolução: A amiodarona foi suspensa. Procedeu-se a cirurgia transesfenoidal por suspeita de Doença de Cushing. A imunohistoquímica confirmou positividade focal para ACTH. Houve normalização da ACTH e melhoria clínica gradual, tendo apenas sido possível suspender hidrocortisona após um ano. Nessa altura, a doente estava melhor, sem tumor visível na RMN, com hipercortisolismo e função tiroideia normalizados. Por manter hipostesia nos membros inferiores e desequilíbrio, a hidroxycloquina foi temporariamente suspensa.

Discussão: A polineuropatia poder-se-ia dever ao síndrome de Guillain-Barré e/ou à toxicidade da hidroxycloquina, enquanto a miopatia poder-se-ia justificar pela Doença de Cushing e/ou toxicidade do mesmo fármaco. Os sinais clínicos da Doença de Cushing eram subtis e explicáveis por outros fatores confundidores, tornando o seu diagnóstico, baseado na suspeita clínica, um desafio.

P080. É A MACROPROLACTINA SEMPRE IDIOPÁTICA? VALOR DA PROLACTINA APÓS PRECIPITAÇÃO COM PEG

B. Dias Pereira¹, F.A. Serra², L.G. Sobrinho¹, V. Leite³, D. Madureira⁴, S. Prazeres⁴

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta. EPE.

²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. EPE. ³Serviço de Endocrinologia;

⁴Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica.

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. EPE.

Introdução: A macroprolactina (macroPRL) é uma forma circulante de prolactina (PRL) de alto peso molecular (150 kDa) que pode ser detectada por precipitação após tratamento do soro com polietilenoglicol (PEG). A macroprolactinemia caracteriza-se por macroPRL em > 60-70% da PRL total (PRLt) sérica circulante, sendo habitualmente assintomática e idiopática. Contudo, pode ocasionalmente associar-se a patologia, nomeadamente hipotálamo-hipofisária (HH). Avaliamos se os níveis de PRLt e de PRL monomérica no sobrenadante, após tratamento com PEG (PRL pós-PEG), podem auxiliar na distinção entre macroprolactinemia idiopática e a associada a patologia (exemplo: HH).

Métodos: Análise retrospectiva de uma população do sexo feminino com macroprolactinemia detectada por método de precipitação com PEG. Foram estudadas variáveis clínicas, bioquímicas e imagiológicas e realizadas correlações entre o contexto clínico e os níveis de PRLt e PRL pós-PEG da amostra.

Resultados: Foram avaliados 50 indivíduos com idade média (\pm DP) de 37,4 \pm 11,7 anos. A macroprolactinemia foi idiopática em 43 indivíduos (86%) e potencialmente associada a patologia HH em 7 (14%). Na macroprolactinemia idiopática, a mediana (mínimo-máximo) da PRLt (referência: < 20 ng/mL) e da PRL pós-PEG (ng/mL) foi de, respectivamente, 38,7 (20,4-113) e de 5,4 (2,3-18,2); na macroprolactinemia associada a patologia HH foi de, respectivamente, 84,7 (72,3-230) e de 20,4 (13,8-59,7). Todos os indivíduos com macroprolactinemia idiopática, exceptuando 1 doente, apresentaram valores de PRLt < 100 ng/mL (ROC 0,973, p = 0,001) e de PRL pós-PEG < 13 ng/mL. Todos os doentes com patologia HH associada a macroprolactinemia (4 macroprolactinomas, 2 macroadenomas endócrino-inactivos, 1 microprolactinoma) e 1 doente com macroprolactinemia idiopática apresentaram PRL pós-PEG > 13 ng/mL (ROC 0,91, p < 0,001).

Conclusão: A presença de macroprolactinemia não exclui a possibilidade de patologia HH. Sempre que é avaliada a presença de macroPRL, o resultado reportado pelo Laboratório deve incluir o valor de PRL pós-PEG, o qual pode auxiliar na selecção dos indivíduos em que se deve considerar estudo complementar.

P081. MACROPROLACTINA NO SEXO FEMININO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, BIOQUÍMICA E IMAGIOLÓGICA

B. Dias Pereira¹, F.A. Serra², L.G. Sobrinho¹, V. Leite³, D. Madureira⁴, S. Prazeres⁴

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta. EPE.

²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. EPE. ³Serviço de Endocrinologia;

⁴Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. EPE.

Introdução: A prolactina (PRL) existe em 3 formas circulantes: PRL monomérica (23 kDa; habitualmente > 85% da PRL total, PRLt), "big"-PRL (60 kDa) e macroprolactina (macroPRL, 150 kDa). A macroprolactinemia (> 60-70% da PRL total) habitualmente não se associa a sintomas ou patologia. Contudo, alguns estudos mostraram resultados contrários.

Métodos: Análise retrospectiva e comparativa de 2 grupos de doentes com hiperprolactinemia, nos quais foi realizado doseamento de macroPRL por método de precipitação com polietilenoglicol: GmacroPRL (doentes com macroPRL > 65% da PRLt) e GPRL (doentes com hiperprolactinemia devida a PRL monomérica: macroPRL \leq 45% da PRLt). Foram estudadas variáveis clínicas, bioquímicas e imagiológicas. A análise dos dados foi realizada no SPSS stat 21.0[®].

Resultados: Foram analisados 180 doentes (n/%; GmacroPRL: 50/27,8) com idade (média em anos \pm DP) de 37,4 \pm 11,7 (GmacroPRL) e 36,9 \pm 13,6 (GPRL; U = 0,607). Verificaram diferenças clínicas estatisticamente significativas para amenorreia (GmacroPRL: 6/12,0; GPRL: 51/39,2, χ^2 < 0,001) mas não para galactorreia, oligomenorreia, cefaleias e infertilidade. A patologia autoimune foi mais frequente no GmacroPRL (8/16; GPRL: 10/7,7, χ^2 < 0,001), maioritariamente tiroidite linfocítica (8/16; GPRL: 6/4,9, χ^2 < 0,001). Analiticamente observaram-se diferenças medianas (mínimo-máximo) significativas para LH (UI/L; GmacroPRL: 3,7, 0,1-61,1; GPRL: 2,6, 0,1-30,0, U = 0,038), PRL monomérica no sobrenadante após precipitação com polietilenoglicol (ng/mL; GmacroPRL: 6,55, 2,3-59,7; GPRL: 44,6, 15,4-9.436, U < 0,001) e anticorpos anti-peroxidase (\pm GmacroPRL: 9/45; GPRL: 7/17,1, χ^2 = 0,03). A prevalência de patologia hipotálamo-hipofisária foi menos frequente no GmacroPRL (11/22; GPRL: 79/60,8, χ^2 < 0,001).

Conclusão: O presente estudo revela que, exceptuando para amenorreia, não houve diferenças significativas entre os dois grupos

na sintomatologia à apresentação inicial. O GmacroPRL apresentou maior frequência de patologia autoimune, maioritariamente tiroidite linfocítica, e uma prevalência de patologia hipofisária de 22%.

P082. NEUROSARCOIDOSE – UMA CAUSA RARA DE HIPERPROLACTINEMIA

C. Moreno, L. Gomes, L. Ruas, J. Saraiva, D. Guelho, N. Vicente, L. Cardoso, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC, EPE.

Introdução: A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica que acomete o sistema nervoso central em 4-11% dos casos. O processo inflamatório mediado por $LT_{H1}CD4+$ pode envolver o sistema hipotálamo-hipófise, com destruição neuronal secundária à fibrose perigranulomatosa, provocando hiperprolactinemia por diminuição da inibição dopaminérgica. Outras manifestações endócrinas possíveis são o hipogonadismo hipogonadotrófico e diabetes insípida.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino de 44 anos, referenciada à Consulta por galactorreia e amenorreia. Antecedentes de sarcoidose ganglionar, pulmonar e hepática documentada por critérios clínicos, analíticos, imagiológicos e histológicos (biopsia ganglionar e hepática revelando “granulomas epitelióides não necrotizantes de tipo sarcóide”), sob corticoterapia crónica. Em 2010 foi diagnosticada neurosarcoidose em contexto de neuropatia óptica com papiledema, diminuição acentuada da acuidade visual e défices neurológicos focais. À data da primeira consulta, referia cefaleias e apresentava galactorreia espontânea com dois anos de evolução e amenorreia secundária desde há 10 meses. Medicada com azatioprina 50 mg, id e prednisolona 10 mg, id. Doseamentos hormonais: prolactina = 97 ng/mL (< 20), FSH = 5,6 mUI/mL (< 7,5), LH = 1,7 mUI/mL (< 13), estradiol = 13 pg/mL (50-260), progesterona = 0,2 ng/mL (1,8-28), TSH = 2,1 uIU/mL (0,4-4), T4I = 1,1 ng/dL (0,8-1,9), ACTH = 30 pg/mL (9-52), cortisol = 4 µg/dL (5-25), GH = 0,2 µg/L (< 1), IGF1 = 173 ng/mL (94-252). Sumária de urina e restante avaliação laboratorial sem alterações. RM revelou “(...) aracnoidocelo intra-selar; espessamento da haste hipofisária/infundíbulo podendo traduzir alterações inflamatórias granulomatosas (...)”. Medicada com bromocriptina 2,5 mg, id, com melhoria clínica: cessação da galactorreia e ciclos menstruais regulares. Laboratorialmente: prolactina = 26 ng/mL (< 20), FSH = 7,7 mUI/mL (< 7,5), LH = 9,1 mUI/mL (< 13), estradiol = 102 pg/mL (50-260), progesterona = 1,3 ng/mL (1,8-28). Manteve corticoterapia e imunossupressão, com restantes manifestações da doença controladas.

Discussão: Embora a sarcoidose hipotálamo-hipofisária seja rara, salienta-se a importância desta manifestação pois está associada a doença sistémica crónica/persistente. A maioria das alterações endócrinas são irreversíveis e não respondem à corticoterapia, pelo que é necessária avaliação sistemática de novos défices. Uma abordagem terapêutica dirigida ao controlo sintomático da hiperprolactinemia permitiu a recuperação da função gonadal proporcionando uma boa qualidade de vida.

P083. GANGLIONEUROMA SECRETOR DE DOPAMINA

R. Tomás, N. Pignatelli, R. Abreu, C. Vaz, M. Justino, C. Martins, I. Sapinho, C. Coelho, V. Nunes

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca.

Introdução: Massas bilaterais volumosas das supra-renais em idade jovem são pouco frequentes. Obrigam a uma avaliação exaustiva de forma a excluir malignidade e funcionalidade.

Descreve-se um caso raro de ganglioneuroma bilateral que simulou um feocromocitoma maligno secretor de dopamina.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, de 22 anos, recorreu ao serviço de urgência por dor abdominal tipo cólica, de aparecimento súbito, acompanhada de náuseas, distensão abdominal e dor à palpação profunda no flanco direito e hipogastro. O TAC abdomino-pélvica revelou: a) massa volumosa da glândula supra-renal direita, que se estende até à cavidade pélvica, de contornos bem definidos e com captação heterogénea do contraste (porção superior: $10,5 \times 10,5 \times 11$ cm, porção inferior $7 \times 5 \times 11,5$ cm), sem claro plano de clivagem com a veia cava inferior; b) massa da glândula supra-renal esquerda ($6,5 \times 3,5 \times 6$ cm) com calcificações; c) adenopatias retroperitoneais e mesentéricas. As análises hormonais revelaram elevação da dopamina e 3-metoxitiramina. As cintigrafias ^{123}I -MIBG e dos receptores da somatostatina e a ^{18}F FDG-PET/TC não evidenciaram focos de hipercaptação. Para esclarecimento da relação da massa direita com a veia cava inferior, foi realizada angio-TC, que foi inconclusiva. Com hipótese diagnóstica de feocromocitoma maligno, foi proposta cirurgia, sem bloqueio alfa adrenérgico. Intra-operatoriamente não se detectou invasão da veia cava. Foi realizada suprarrenalectomia bilateral, exérese da massa infra-renal e biópsia excisional das adenomegalias para-aórticas. A anatomia-patológica revelou tratar-se de ganglioneuromas das supra-renais e ganglioneuromas intra-ganglionares. Mantém seguimento em consultas de cirurgia e endocrinologia, sob terapêutica com hidrocortisona

Discussão: O ganglioneuroma é uma neoplasia benigna das células nervosas simpáticas rara. Mais frequente no retroperitoneu, no mediastino ou na glândula supra-renal. Surge entre os 10 e os 40 anos e o seu diagnóstico é habitualmente acidental, podendo manifestar-se com sintomas compressivos. Raramente são tumores funcionantes. O tratamento consiste na ressecção do tumor e é considerado curativo. Existe, no entanto, a possibilidade de recorrência.

P084. HIPOFISITE: A PROPÓSITO DE 3 CASOS

C. Neves, F. Fonseca, A. Palha, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC. Lisboa.

Introdução: A hipofisite é uma doença rara, com expressão clínico-patológica complexa. As formas linfocítica e granulomatosa são as mais frequentes, mas, porque envolve a realização de biópsia, o diagnóstico específico muitas vezes não é efectuado. Descrevem-se 3 casos de hipofisite.

Casos clínicos: Caso 1. Mulher, 57 anos, referenciada em 2007 por incidentaloma da hipófise revelado em TC crâneo-encefálica. Sem clínica de disfunção hipofisária e estudo analítico de hipopituitarismo ou hipersecreção hormonal negativo. A RM evidenciou alterações sugestivas de macroadenoma/hiperplasia secundária a disfunção de órgãos-alvo. Submetida a cirurgia hipofisária, o estudo anatomo-patológico do material de biópsia revelou infiltrado linfoplasmocitário, sugestivo de lesão auto-imune. A doente mantém-se sem défices e imagem hipofisária inalterada. Caso 2. Mulher, 44 anos, com diagnóstico de Doença de Graves e amenorreia secundária em Outubro/2006. Teste Provera® negativo. Medicada com Metibazol®, 3 meses depois instalação de astenia intensa, TSH 0,09 µU/ml e T4L < 0,3 ng/dl. Suspenso Metibazol®, confirmou-se défice de TSH, ACTH, PRL, GH e gonadotrofinas. A RM revelou alterações sugestivas de necrose de adenoma/sequela de hipofisite. Está clinicamente bem, soblevotiroxina, prednisolona e estroprogestativo. Caso 3. Mulher, 51 anos, referenciada em Dezembro/2011 por hipotireoidismo (TSH 16 µU/ml e T4L 0,14 ng/dl), já medicada com levotiroxina 100 µg/dia. Reobservada em 13/04/2012, interrompera a levotiroxina por sua iniciativa, mantendo

apenas Mycrogynon®. Nas análises efectuadas: TSH 3,72 µU/ml e T4L < 0,3 ng/dl. Proposta TC-hipófise com contraste que recusou. Decorridas 2 semanas TSH 0,4 µU/ml; T4L 0,6 ng/dl; PRL 48 ng/ml; ACTH 54 pg/ml; Cortisol 13 µg/dl; IGF-1 56 ng/ml (87-238). A RM sem contraste revelou hipófise de dimensões aumentadas, homogênea, alterações compatíveis com hipofisitelinfocítica. A doente emigrou, interrompendo seguimento.

Discussão: A hipofisite deve ser considerada no diagnóstico diferencial de massas hipofisárias não secretoras. O diagnóstico definitivo assenta no exame anátomo-patológico, tal como aconteceu no caso 2. Contudo, é possível estabelecer um diagnóstico presumptivo com base na clínica e imagiologia.

P085. EVOLUÇÃO PONDERAL E DO PERFIL METABÓLICO DOS DOENTES COM PROLACTINOMAS TRATADOS

D. Guelho, L. Gomes, I. Paiva, J. Saraiva, C. Moreno, L. Cardoso, N. Vicente, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC. EPE.

Introdução: A prolactina parece desempenhar um papel no metabolismo e homeostasia corporais. No entanto, as consequências metabólicas da hiperprolactinemia e as repercussões do seu tratamento com agonistas dopaminérgicos ainda não se encontram totalmente esclarecidas.

Objetivo: Avaliar o perfil metabólico de doentes com prolactinomas e aprevalência de diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade. Identificar as eventuais variações após o tratamento com bromocriptina e seus factores determinantes.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes seguidos entre 1962 e 2013. Incluídos 177 casos, 134M/43H, com 37,18 ± 13,72 anos, 54,8% (n = 97) macroprolactinomas. Analisados: dados antropométricos; tratamento; níveis de prolactina, glicemia em jejum (GJ) e perfil lipídico. Critérios de exclusão: seguimento ≤ 2 anos ou introdução de hipoglicemiantes e/ou hipolipemiantes. Análise estatística: SPSS (21).

Resultados: Avaliação inicial: IMC: 28,12 ± 4,65 Kg/m² (obesidade em 29,4%). GJ: 89,79 ± 24,39 mg/dL; diabetes em 4,5% (n = 8), 4 previamente documentados, e AGJ em 7,3% (n = 13). Perfil lipídico: c-LDL: 132,74 ± 41,77 mg/dL, c-HDL: 49,24 ± 12,37 mg/dL e TG: 139,88 ± 89,76 mg/dL. Alteração de pelo menos uma das fracções lipídicas em 41,2% (n = 73). Prolactina inicial mediana: 224 ng/dL. Instituídas doses cumulativas medianas de bromocriptina de 9.672,5 mg, durante 9,12 ± 7,43 anos. Normalização da prolactinemia em 83,1% (n = 147). Verificou-se redução ponderal em 49,2% (n = 87) dos doentes, 6,44 ± 5,2 Kg, com redução significativa do IMC (28,12 vs 27,72 Kg/m², p = 0,037). A normalização da prolactinemia constituiu um factor preditor independente da redução ponderal (OR = 2,97, IC95%: 1,017-7,564; p = 0,027). Redução da GJ em 18,1% (n = 32) dos doentes, 6,64 ± 6,47 mg/dL, sem repercussões no perfil glicémico final. Dos doentes inicialmente com AGJ, 46% (n = 6) apresentaram GJ normal após tratamento. A redução ponderal sextuplicou a probabilidade de reduzir a GJ (OR: 6,33, p = 0,012). Cerca de um terço dos doentes melhorou pelo menos uma das fracções lipídicas, com reduções significativas do c-LDL (132,74 vs 115,33 mg/dL, p < 0,001) e TG (139,88 vs 110,42 mg/dL, p < 0,001); e significativo incremento do c-HDL (49,24 vs 55,47 mg/dL, p < 0,001). Redução dos TG correlacionou-se com perda ponderal (r = 0,285, p = 0,01). Nenhuma variável influenciou de forma independente as variações lipídicas descritas.

Conclusão: Nesta série observou-se uma elevada prevalência de obesidade e dislipidemia. Confirmou-se um benefício no tratamento da hiperprolactinemia, com perda ponderal e melhoria

do perfil metabólico global. A normalização da prolactinemia praticamente triplicou a probabilidade dos doentes perderem peso, o que se associou a uma melhoria de muitos dos parâmetros avaliados.

P086. PANHIPOPITUITARISMO IDIOPÁTICO PROGRESSIVO – AS IMAGENS DE UM DOENTE NO SÉCULO XXI COM HIPOPITUITARISMO INFANTIL NÃO TRATADO

C. Laland, E. Piloto, E. Lacerda Nobre, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Introdução: O hipopituitarismo é uma doença rara, muitas vezes idiopática, com consequências dramáticas, se não tratado, e com manifestações variáveis de acordo com as linhagens hipofisárias afetadas e idade de instalação. Descreve-se o caso clínico de um doente de 33 anos, com hipopituitarismo infantil diagnosticado aos 14 anos e, à data do diagnóstico, com insuficiência de TSH, GH, LH e FSH, com cumprimento irregular da terapêutica com levotiroxina e hormona de crescimento, até abandono da consulta aos 17 anos, sem ter iniciado terapêutica com androgénios.

Caso clínico: Doente de 33 anos, com antecedentes de hipopituitarismo, diagnosticado aos 14 anos, actualmente sem terapêutica. Internado num serviço de medicina por infecção respiratória e instabilidade hemodinâmica, hipoglicémia (65 mg/dl), hipotensão mantida (TA 67/57 mmHg), náuseas e vómitos. Foi transferido para o Serviço de Endocrinologia, com o diagnóstico de provável insuficiência suprarrenal secundária. Ao exame objectivo salientava-se altura 153 cm; Peso 34 kg; IMC 14 kg/m², micropénis; volume testicular 1 ml; ausência de barba, pêlos axilares ou púbicos; mamilos pequenos Tanner 1. Analiticamente, há a referir: GH 0,11; TSH 2,63; FSH 1,1; LH < 0,07; ACTH 14,5; IGF-1: 12,0; Ft4 0,48; Testosterona total < 10; cortisol 3,1. Prova reserva múltipla hipofisária (10 Un insuina; 200 µg TRH; 100 µg LHRH). GH 0,09; TSH 15,79; FSH 1,84; LH < 0,23; ACTH 19; cortisol 9,2. Osteoporose grave Tscore coluna AP -4,0; Tscore fémur -3,5. RM selar – parênquima hipofisário de espessura reduzida, não se identificando haste hipofisária.

Discussão: O hipopituitarismo infantil é uma doença rara com consequências dramáticas e irreversíveis, se não tratado, dependentes da idade de instalação. Em casos raros a insuficiência hipofisária manifesta-se progressivamente até ao panhipopituitarismo, por vezes já na idade adulta.

P087. DOSEAMENTO DE IGF1: COMPARAÇÃO DE DOIS MÉTODOS

R. Pinto¹, S. Martins^{1,2}, L. Rafael¹, M. Ferreira de Almeida¹, J.T. Guimarães¹⁻³

¹Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar de São João. Porto.

²Instituto de Saúde Pública; ³Departamento de Bioquímica. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: O doseamento de IGF-1 é um parâmetro utilizado para avaliar a secreção de hormona de crescimento. O SPC do CHSJ determina este parâmetro desde há vários anos através de um método automatizado de quimioluminescência utilizando o analisador Immulite 2000 da Siemens Diagnostics®. Como no final de 2012 este método deixou de estar disponível, surgiu a necessidade de encontrar uma alternativa. O objectivo deste estudo foi comparar duas metodologias diferentes: quimioluminescência (QMIA) utilizando o Immulite® 2000 e radioimunometria (IRMA) (Immunotech®) utilizando o Cobra II®. A avaliação de correlação foi

realizada com o teste de Spearman e a comparação dos métodos com o teste t de Student e o gráfico de BlandAltman.

Métodos: Foram doseadas 170 amostras (60,6% indivíduos do sexo feminino, idade $41,5 \pm 21,3$ anos [4-87 anos]).

Resultados: Os valores encontrados foram os seguintes (média \pm desvio-padrão; mediana; mínimo; máximo): Para QMIA ($237,66 \pm 132,51$; 202,50; 25,00; 782,00). Para RIA ($247,66 \pm 146,32$; 213,00; 6,00; 826,00). O teste de Spearman demonstrou existir uma correlação positiva entre os dois imunoensaios ($r = 0,762$, $IC = 99\%$, $p = 0,000$). A diferença média entre os dois métodos foi de $10,00 \pm 101,06$ ng/mL, não se verificando diferenças estatisticamente significativas, pelo teste t de Student, para um intervalo de confiança de 95% ($p = 0,199$).

Conclusão: Verificou-se não existir diferenças significativas nos resultados obtidos por QMIA e por IRMA. Assim, a escolha do método utilizado parece não influenciar os doseamentos de IGF-1.

P088. ACROMEGALIA E METÁSTASES PULMONARES: O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

R. Dantas¹, I. Paiva², D. Rodrigues², M. Bastos², L. Gomes², J. Saraiva², C. Moreno², D. Guelho², N. Vicente², L. Cardoso², J. Guimarães¹, F. Carrilho²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. EPE. Aveiro. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC, EPE. Coimbra.

Introdução: A acromegalia é uma doença crónica que se associa a várias complicações e mortalidade aumentada. A forma mais frequente é esporádica. Caracteriza-se por níveis elevados de somatotrofina e IGF1 que podem aumentar o risco de neoplasias.

Caso clínico: Mulher, 65 anos internada no H.Aveiro em 01/2012 por pneumonia. Antecedentes de diabetes, hipertensão, parésia facial e défice visual esquerdo com vários anos. História familiar irrelevante. Por morfótipo sugestivo de acromegalia solicitada colaboração da Endocrinologia. Dos exames realizados destacam-se: IGF1 $349,6$ ng/mL (54-204), PTGO: nadir de GH $9,2$ μ g/L, PRL $7,3$ ng/mL, défice gonadal, restantes eixos íntegros. RM: "lesão com expansão supra-selar...sugerindo macroadenoma hipofisário". TC toraco-abdominal: imagens sugestivas de metástases pulmonares difusas, de neoplasia neuroendócrina pancreática (8,8 mm), de adenoma da supra-renal esquerda (17 mm). Ecografia cervical: bócio multinodular (nódulo dominante 12 mm) e adenopatia. Estudo posterior: PTH 130 pg/mL (14-72), VitD 11 ng/mL (30-68), peptídeos pancreáticos, cromogranina A, catecolaminas/metanefrinas urinárias, androgénios da suprarrenal, renina/aldosterona, cortisol urinário, ácidos vanilmandélico e 5-hidroxiindolacético normais. Marcadores tumorais, colonoscopia, endoscopia digestiva: sem alterações. Perdida para o seguimento voltou em 04/2013, sendo orientada para a Endocrinologia do CHUC. O estudo prévio foi confirmado e complementado. Readmitida após alta por insuficiência respiratória grave, foram conhecidos os restantes resultados. Citologia da tiróide suspeita de carcinoma papilar. PET-DOTANOC: captação hipofisária, cefalopancreática, suprarrenal esquerda, vertebral D6, sem fixação pulmonar. Estudo genético para MEN1 negativo. Iniciado análogo da somatostatina e realizada tireoidectomia total confirmando-se carcinoma papilar. Actualmente apresenta melhoria clínica e bioquímica aguardando tiroglobulina e cintigrafia com ¹³¹I.

Discussão: A complexidade deste caso ilustra a dificuldade do diagnóstico diferencial em patologias associadas. Apesar de clínica, bioquímica e imagiologia compatíveis com MEN1, o estudo genético não identificou mutação. A associação de patologia maligna tiroideia está descrita na acromegalia. As lesões pulmonares mantêm-se em

estudo. Nestes casos devem ser consideradas quer as hipóteses de síndromes familiares quer de uma fenocópia, pelas implicações distintas para o doente e família.

P089. TUMORES HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES: CASUÍSTICA DE 10 ANOS DE CONSULTA

A. Palha, C. Neves, L. Cortez, A. Afonso, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC.

Introdução: Os adenomas não-funcionantes (ANF) representam 20 a 30% dos tumores hipofisários. São frequentemente diagnosticados como macroadenomas, predominando sintomas de efeito de massa e/ou hipopituitarismo. Ocasionalmente podem revelar-se como incidentalomas ou quadro de apoplexia.

Objetivo: Revisão e caracterização clínica dos ANF seguidos na consulta de Endocrinologia no período de 2004 a 2013.

Métodos: Análise retrospectiva de registos informatizados relativos a género, idade de diagnóstico, forma de apresentação, caracterização funcional hipofisária, avaliação imagiológica e neuro-oftalmológica, terapêutica, imunohistoquímica e follow-up.

Resultados: Foram estudados 75 doentes (43 mulheres), com idade média à data do diagnóstico de 52,2 anos e follow-up médio de 6,6 anos. A apoplexia foi a forma de apresentação em 5 casos e o incidentaloma revelador de 6. Dos restantes, 35,5% tinham cefaleias, 35,5% alterações visuais e clínica de hipopituitarismo estava presente em 16%. Em 90% dos casos a imagiologia revelou macroadenoma. Destes, 32% eram invasivos e 73% tinham expansão supra-selar. Dos 26 doentes com informação neuro-oftalmológica, 61,5% tinham alterações campimétricas. Dos 49 doentes com avaliação analítica inicial 20% (n = 10) evidenciaram hipopituitarismo. A cirurgia foi realizada em 49 doentes (67%) com remoção total do tumor em 8. Destes, metade permanece livre de doença. Um terço dos doentes necessitou de segunda intervenção. Efetuou-se radioterapia complementar em 15% dos casos (n = 11). Diagnóstico imunohistoquímico (n = 24) revelou positividade para FSH em 3 casos, TSH em 2 e ACTH em um. Dos 24 doentes não intervencionados, 75% mostram estabilidade dimensional tumoral com tempo médio de follow-up de 5,3 anos.

Conclusão: A ausência de hipersecreção hormonal determina que no diagnóstico os ANF sejam maioritariamente macroadenomas. O hipopituitarismo e os efeitos de massa são comuns. A ressecção incompleta do tumor e a sua recidiva são frequentes levando à necessidade de segunda opção terapêutica. Nesta série, 1/3 dos doentes não necessitou de intervenção terapêutica.

P090. ADENOMA HIPOFISÁRIO SECRETOR DE PROLACTINA E HORMONA DE CRESCIMENTO – CASO CLÍNICO

C. Neves¹, D. Forte², A. Sagarrabay², V. Sousa³, F. Fonseca¹, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral-CHLC.

²Serviço de Neurocirurgia; ³Serviço ORL. Hospital S. José-CHLC.

Introdução: A secreção combinada de prolactina (PRL) e somatotropina (GH) ocorre em 5% dos adenomas hipofisários. No entanto o diagnóstico clínico destes tumores pluri-hormonais é pouco frequente porque a forma de apresentação pode ser dependente da hiperprodução de apenas uma das hormonas.

Caso clínico: Mulher, 54 anos, referenciada à consulta de Neurocirurgia em 4/03/2009 por PRL 3.000 ng/ml (vr $1,9 - 25$) e macroadenoma hipofisário revelado em TAC que efectuara por

cefaleias e galactorreia ligeira. Medicada com Bromocriptina 7,5 mg/dia que omitia esporadicamente, manteve PRL entre 82 e 244 ng/ml, mas não se observou diminuição significativa das dimensões do tumor. No decurso do *follow-up* achado de IGF-1 491 ng/ml (vr 87-238). Enviada à consulta de Endocrinologia (4/03/2013), questionada, referiu ligeiro aumento do volume das extremidades. Sem outras estigmas de acromegália. Ainda sob bromocriptina, confirmada PRL 92 ng/ml, IGF1 648 ng/ml e ausência de supressão da GH na PTGO (nadir 3,0 ng/ml). Não apresentava défice das outras trofinas hipofisárias. Submetida a cirurgia por via endoscópica endonasal em 24/09/2013 o exame histológico confirmou adenoma hipofisário produtor de GH e Prolactina. Na reavaliação de 12/07/2013: PRL 25 ng/ml, IGF1 222 ng/ml (87-238) e na PTGO GH basal 0,8 e nadir 0,4 ng/ml. Restante função hipofisária conservada.

Discussão: Os adenomas hipofisários produtores de PRL e GH são relativamente frequentes porque lactotrofos e somatotrofos têm uma origem comum – os somatomamotrofos. Neste caso, a discordância entre a redução da hiperprolactinémia e a ausência de redução do volume tumoral, aliada a clínica incipiente de acromegália fez suspeitar do diagnóstico de tumor misto.

P091. GIANT PROLACTINOMA

G. Jorge¹, J. Queirós¹, D. Carvalho^{1,2}

¹*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro do Hospitalar de S. João.* ²*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.*

Introduction: Prolactin secreting tumors are mostly benign neoplasms that account to 40% of all pituitary tumors. They are classified: microprolactinomas (< 10 mm) with a female-male ratio of 20:1, represents 95% of prolactinomas and most are confined to pituitary; macroprolactinomas (> 10 mm), with similar frequency in men and woman; giant prolactinomas (> 4 cm and/or those with more than 2 cm of suprasellar extension), are rare and usually presents in men. Malignant prolactinomas are extremely rare and are defined by the presence of metastases. The primary action of prolactin is to stimulate lactation, but is the effect of prolactin on gonadal function that warrants clinical attention.

Case report: A 35 year old men was referred with > 10 years history of gynecomastia, previously submitted to bilateral mastectomy with elevated prolactin levels, headaches, decreased of libido and erectile dysfunction, but denied galactorrhea, visual disturbances, and medications intake. He had BMI 36 Kg/m², recurrence of bilateral gynecomastia (left > right) with a palpable nodule. Neurologic exam was normal. Laboratory tests – PRL 10,921 ng/mL, FSH 0.42 mUI/mL (1.5-1.48), LH < 0.10 mUI/mL (1.7-8.6), testosterone 0.43 mg/mL (131-813). MRI showed a bulky sellar and suprasellar lesion with optic chiasm right deviation, stalk compression, and cavernous and sphenoidal sinus extension, surrounding internal carotid and clivus invasion. Mammary ultrasound showed bilateral gynecomastia, hypertrophy of the left bottom, and some cysts. No suspicious of malignity. Medical therapy was decided. Cabergoline was initiated in a twice a week 0.25 mg dose. After 4 months prolactin levels fell to normal, luteinizing hormone and testosterone levels normalized, the patient improved from headaches and libido returned to normal. MRI showed tumor size reduction without any contact with optic chiasm, still invading the cavernous and sphenoidal sinus and clivus.

Discussion: Hyperprolactinemia may present with hypogonadism and gynecomastia and the reduction of prolactin levels to normal can reverse the hypogonadism and render the patient asymptomatic.

P092. RELEVANCE OF PROTOCOLS IN THE STUDY OF HYPERTENSION. GRAVES BASEDOW ASSOCIATED WITH PHEOCROMOCITOMA. REPORT OF A CASE

M.V. García Zafra, M. Arraez Monllor, J.M. Guardia Baena, R. Ballester Sajardo, L. Martínez González, E. Gil Gómez, A. López Eugenio, M. Pascual de Riquelme, A.I. Sánchez Bermúdez

Servicio de Medicina Interna; Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo; Servicio de Cardiología; Servicio de Análisis. Hospital Clínico Universitario.

Introduction: Pheochromocytoma is not very often diagnosed as a cause of hypertension. Hyperthyroidism, in the other hand is a very common disease and share some clinical features. We describe the report of a case pheochromocytoma associated with hyperthyroidism due to Graves Basedow disease.

Case report: A male person aged 52 years old without any relevant personal or familiar backgrounds went to our outpatient clinic for a history of paroxistic hypertension, facial flush and weight loss. Physical explorations did not showed anything relevant apart from goiter and low signs of ophthalmopathy without any activity. The blood test showed: TSH 0.03 µUI/ml (normal 0.34-5.5), FT4 2.08 ng/dL (0.58-1.64), TSI 28 U/L (negative < 9). Calcitonine 6.9 pg/mL (negative < 2). Thyroid scintigraphy showed homogeneous increased uptake without specific nodes as well as the ultrasound. The urinary metabolites were: Adrenaline 156 pg/mL (normal range 10-67) and the rest were absolutely normal. 123-I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed a pheochromocytoma in the left adrenal gland. Neither of CT-scan or MRI were positive for any adrenal lesion. The patient went under surgery without any complications and the pathology report confirmed a pheochromocytoma.

Discussion: Protocols are made to avoid the confusion between different pathologies that have symptoms in common, that is why those are very important not to misdiagnose disease with high risk such as pheochromocytoma.

P093. MASSA LOCALIZADA NO PÓLO SUPERIOR DO RIM: CASO CLÍNICO DE UM DIAGNÓSTICO A NÃO ESQUECER

T. Tavares¹, S. Ortiz², F. Tortosa^{1,2}

¹*Laboratório de Patologia Experimental. Faculdade de Medicina de Lisboa.* ²*Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE-Hospital de Santa Maria.*

Introdução: As massas localizadas no pólo superior do rim podem ser um verdadeiro desafio diagnóstico. Se por um lado podem significar patologia neoproliferativa do rim, por outro podem ser indicativas de doença da supra-renal ou metástase de origem incerta. Apesar da clínica e da imagiologia poderem dar pistas quanto à natureza da massa, apenas a anatomia patológica pode assegurar um diagnóstico definitivo.

Caso clínico: Apresentamos o caso de uma mulher com 61 anos, obesidade mórbida e antecedentes pessoais de hipersudorese, dor lombar esquerda associada a patologia vertebral, dislipidémia e hipertensão arterial sem complicações. Realizou ecografia abdominal no contexto de dores abdominais difusas localizadas na região epigástrica, que revelou uma imagem nodular com 6,2 x 5,4 cm entre a supra-renal e o rim esquerdo. Na TAC observou-se uma volumosa massa heterogênea vascularizada, localizada no pólo superior do rim esquerdo, com áreas de necrose, fortemente sugestiva de patologia neoproliferativa; havia trombose tumoral da veia renal esquerda, que se estendia à veia cava inferior. Após nefrectomia radical com adrenalectomia homolateral, a doente desenvolveu insuficiência supra-renal primária aguda, o que suscitou suspeição por parte da Endocrinologia de patologia primitiva da supra-renal, nomeadamente

um tumor produtor de hormonas adrenocorticais, manifestando-se previamente como um síndrome subclínico de Cushing difícil de diagnosticar. O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma cortical da glândula supra-renal, uma neoplasia endócrina rara e muito agressiva (a doente faleceu 4 meses após ressecção cirúrgica).

Discussão: Este caso clínico visa enfatizar que a patologia maligna da supra-renal é rara, mas não é inexistente, pelo que a sua pesquisa é mandatária. Propomos um protocolo de actuação simples e completo com base na evidencia médica actual, sobre como proceder caso este tipo de massas seja encontrado.

P094. NEOPLASIA SUPRARRENAL: DESAFIOS DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

A.R. Ramos¹, A.P. Barbosa^{1,2}, F. Ferreira², L. Barreiros^{1,2}, E. Barreiros^{1,2}, M.R. Mascarenhas^{1,2}, I. do Carmo^{1,3}

¹Endocrinologia e Doenças do Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria. CHLN. EPE. Lisboa. ³Instituto de Saúde Ambiental da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Introdução: O Carcinoma do córtex suprarrenal (CCS) é raro, com uma incidência anual de 1 a 2 casos por milhão. Tem prognóstico habitualmente reservado pois a cirurgia radical é o único tratamento com potencial curativo. Apesar das evoluções no tratamento cirúrgico e médico permitirem actualmente esperanças de vida cerca de 13 a 18 meses após a ressecção total, a dificuldade no diagnóstico pode comprometer os resultados terapêuticos.

Caso clínico: Mulher de 60 anos, com Síndrome de Cushing diagnosticada em 2010, foi submetida a adrenalectomia esquerda nesse mesmo ano, tendo a histologia revelado adenoma oncocítico da suprarrenal. Cerca de dois meses depois surge novamente com aumento de peso, distribuição adiposa central, alopecia bitemporal, edema dos MI e dispneia para médios esforços. Os exames subsidiários revelaram uma lesão nodular sólida bem definida, com captação heterogénea de contraste, 6 × 4 cm, com invasão das veia renal esquerda e cava inferior. Analiticamente: ACTH < 5,0 pg/mL, cortisolúria 505,8 (< 197 µg/24h), S-DHEA-S > 1.000 (< 205 µg/dL), Delta4-androstenediona 40,6 (< 1,2 µg/L). Foi decidida terapêutica conservadora e em 2012 a revisão da histologia e o estadiamento revelaram um CCS com metástases pulmonares e ósseas. Por intolerância ao mitotano realizou quimioterapia com etoposido, doxorubicina e cisplatina. Fez ainda radioterapia paliativa, mas faleceu no final do mesmo ano.

Discussão: De acordo com os critérios de Weiss, este tumor apresentava potencial maligno e, segundo a classificação TNM encontrava-se no estágio IV, dado a presença de metastização, recidiva loco-regional e invasão venosa. Este caso clínico ilustra a dificuldade em realizar um correcto diagnóstico mesmo após a realização do estudo anatomo-patológico e as dificuldades no tratamento deste tipo de tumor quando a cirurgia já não é uma alternativa. Para o tratamento de CCS metastizado, as opções terapêuticas são limitadas, sendo a sobrevida média em tumores irresssecáveis de 3 a 9 meses.

P095. COMPLEXO DE CARNEY – UMA SÍNDROME COM DIVERSAS MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS

A. Wessling, J.M. Aragués, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. CHLN-EPE. Lisboa.

Introdução: O Complexo de Carney é uma síndrome rara, caracterizada por lesões cutâneas pigmentadas, mixomas cardíacos e cutâneos e neoplasias endócrinas. A manifestação endócrina mais comum é síndrome de Cushing ACTH-independente, por doença pigmentada adrenocortical primária, embora outras glândulas possam ser afectadas (pituitária, tireóide e gónadas).

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 29 anos, caucasiano. Enviado à consulta para estudo endócrino, após diagnóstico de Complexo de Carney, na sequência de AVC vertebro-basilar tromboembólico, consequência de volumoso mixoma auricular esquerdo. Estudo endocrinológico: Pituitária: sem alterações da função; níveis de GH no limite superior de referência; níveis de IGF-1 elevados; PTGO com supressão da GH (< 1 ng/mL); RMN da sela turca revelou apenas quisto da bolsa de Rathke. Tireóide: sem alterações da função; ecografia sem alterações. Supra-renal: ACTH e cortisol matinais normais; elevação do cortisol livre urinário (322 µg/24h); sem supressão na prova de supressão nocturna com 1 mg dexametasona; sem supressão na prova de supressão de 48h com 2 mg dexametasona, com discreta elevação do cortisol e ACTH após administração de CRH; prova de Liddle de 6 dias, em internamento, negativa; sem clínica de síndrome de Cushing; sem alteração do metabolismo glucídico. Gónadas: orquidectomia esquerda aos 14 anos por neoplasia testicular (desconhece-se estudo anatomo-patológico); ecografia testicular direita: ligeira heterogeneidade do parênquima com microlitíase, sem alterações focais suspeitas; sem alterações hormonais (testosterona, SHBG, βhCG).

Discussão: Do estudo realizado destaca-se síndrome de Cushing, ACTH-independente, diagnosticada numa fase muito precoce (idade média de diagnóstico no sexo masculino é 46 anos), sem manifestações clínicas. O tratamento consiste na suprarrenalectomia bilateral. Excluiu-se adenoma produtor de GH. As microcalcificações testiculares são frequentes, havendo risco de malignização (geralmente tumor de células de Sertoli de células grandes calcificadas). Este doente mantém-se sob vigilância clínica e analítica, não tendo sido realizada qualquer medida terapêutica específica relativamente às alterações endócrinas, até à data.

P096. GANGLIONEUROMA DA SUPRA-RENAL – RELATO DE CASO CLÍNICO

A.M. Monteiro¹, M. Alves¹, S. Souto¹, D. Luís², A.I. Silva³, O. Marques¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço Cirurgia Geral; ³Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Braga.

Introdução: Os ganglioneuromas da supra-renal são tumores raros, benignos, bem diferenciados e têm origem na crista neural. A maioria dos doentes com ganglioneuroma da supra-renal são assintomáticos, e grande parte destes tumores são não secretores. Geralmente, são encontrados acidentalmente em exames de imagem abdominal por outro motivo.

Caso clínico: Sexo feminino, 53 anos, com antecedentes de hipertensão arterial diagnosticada aos 30 anos, dislipidemia, patologia depressiva e histerectomia por prolapso uterino. Medicada habitualmente com espironolactona, cloreto de potássio, atorvastatina, omeprazol, fluoxetina e lorazepam. Antecedentes de internamentos de repetição em serviço de Medicina Interna por hipocaliemia recorrente. Referenciada à consulta de Endocrinologia por suspeita de hiperaldosteronismo primário. Apresentava nódulo na supra-renal diagnosticado em contexto de estudo da hipertensão arterial e hipocaliemia. Clínica de astenia, anorexia, câimbras e dores musculares com alguns meses de evolução. Sem alterações relevantes ao exame objectivo. A TC das supra-renais revelava “supra-renal esquerda com nódulo hipodenso de 3 cm, eventual adenoma”. A RM abdomino-pélvica mostrou: “supra-renal esquerda com massa quística complexa, com parede espessa (3-5 mm de espessura parietal), onde se identifica um nódulo mural com ~11 × 7 mm, questionando-se a possibilidade de degenerescência quística tumoral/pseudoquisto, sendo de ponderar a sua exérese cirúrgica.” O estudo funcional do nódulo foi normal. Foi submetida a suprarrenalectomia esquerda por via laparoscópica. O exame histológico revelou um ganglioneuroma. Foi referenciada a

consulta de Nefrologia para investigação da hipocaliémia, tendo sido excluída doença intersticial renal com perda de potássio. Actualmente, seguida em consulta de Psiquiatria por provável síndrome de Munchausen, por suspeita de indução crónica de vômito.

Discussão: Apresentamos este caso pela raridade da entidade clínica. São geralmente tumores não secretores e a maioria dos doentes estão assintomáticos na altura do diagnóstico, tal como no caso apresentado. O prognóstico dos doentes submetidos a ressecção completa do tumor é excelente.

P097. DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) RELATIONS TO WORKING MEMORY AND DISTRACTION – A BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL APPROACH

S. do Vale^{1,4}, L. Selinger^{1,2}, J.M. Martins^{3,4}, A. Coelho Gomes⁴, M. Bicho⁵, I. do Carmo^{3,4}, C. Escera^{1,2}

¹Institute for Brain, Cognition and Behavior (IR3C); ²Cognitive Neuroscience Research Group. Psychiatry and Clinical Psychobiology Department. University of Barcelona. Spain. ³Endocrinology University Clinic. Lisbon Medical School. University of Lisbon.

⁴Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department. Santa Maria University Hospital. Lisbon. ⁵Metabolism and Endocrinology Center. Genetics Laboratory. Lisbon Medical School. University of Lisbon.

Introduction: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS) have been reported to have memory enhancement effects in humans and an anti-cortisol mechanism of action may contribute to that relation. We studied DHEA, DHEAS and cortisol relations to working memory and distraction at the performance and electrophysiological levels.

Methods: We recorded the electroencephalogram of 23 young women while performing a discrimination (no working memory load) or 1-back (working memory load) task in an audio-visual oddball paradigm. Salivary DHEA, DHEAS and cortisol were measured both before each task and at 30 and 60 min.

Results: Under working memory load, baseline cortisol was related to higher distraction as indexed by lower hit rates ($r = -0.529$, $p = 0.009$) and an enhanced novelty P3 with a higher cortisol/DHEA ratio ($r = +0.612$, $p = 0.002$). Higher baseline DHEAS was related to higher visual P300 amplitudes (partial $r = +0.516$, $p = 0.011$). Lastly, we found that DHEA reactivity attributed to working memory load was related to higher hit rates ($r = +0.424$, $p = 0.049$) and enhanced visual P300 ($r = +0.562$, $p = 0.006$).

Conclusion: The results suggest that cortisol might lead to enhanced distraction while DHEA might hinder distraction by leading to less processing of the distractor. Working memory processing enhancement was related to higher baseline DHEAS. Lastly, the increased DHEA production with working memory load, may also lead to a better performance and enhanced processing of the relevant information. Overall, DHEA was related to enhanced working memory and reduced distraction.

P098. INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL PRIMÁRIA POR TUBERCULOSE: UMA CAUSA ANTIGA PARA UMA DOENÇA RARA – CASO CLÍNICO

F. Serra¹, H. Simões¹, R. Fonseca¹, R. Ferreira¹, C. Moniz¹, C. Saraiva¹, A. Rafael², M. Saraiva¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Egas Moniz. CHLO.

Introdução: A insuficiência supra-renal primária (ISRP) é uma doença rara e complexa. A principal causa de ISRP nos países

desenvolvidos é autoimune. Contudo, nos países com elevada incidência de tuberculose, esta é a causa dominante de ISRP. Apresenta-se um caso de ISRP por tuberculose.

Caso clínico: Homem, 42 anos, fumador, com quadro clínico com 11 meses de evolução de astenia, emagrecimento, febrícula e adenopatias cervicais. Realizou TC que mostrou lesão nodular do lobo superior pulmonar direito com 21 mm, lesões nodulares das supra-renais, medindo 25 mm à direita e 40 mm à esquerda, sólidas, heterogéneas; e broncofibroscopia com biópsia da lesão pulmonar e exame microbiológico da expectoração que foram inconclusivos. Entretanto desenvolveu quadro de vômitos, hipotensão, dor abdominal, hiperpigmentação da pele e mucosas com hiponatrémia e hipercaliémia e foi referenciado a consulta de Endocrinologia para estudo das massas supra-renais e da situação clínica. Identificada a crise addisoniana e após recolha de amostras sanguíneas, iniciou terapêutica endovenosa com hidrocortisona e perfusão de NaCl 0,9%/dextrose 5%, verificando-se melhoria clínica e correção hidroeletrolítica. Analiticamente salientava-se: leucócitos = $9 \times 10^9/L$; PCR = 25,5 mg/L; glucose = 65 mg/dl; creatinina = 1,8 mg/dl; sódio = 121 mmol/L; potássio = 6,6 mmol/L; pH = 7,34; HCO_3^- = 18 mmol/L; ACTH = 4.270 pg/mL; cortisol = 3,67 µg/dL; renina = 412 ng/L; aldosterona = 0,1 ng/dL; testosterona = 123 ng/mL; DHEAs = 15,2 µg/dL; teste VIH negativo. Realizou aspirado ganglionar cervical ecoguiado que mostrou linfadenite granulomatosa, confirmada em biópsia ganglionar, onde se identificaram bacilos de Koch. Confirmada ISRP por tuberculose instituiu-se terapêutica com hidrocortisona e fludrocortisona em dose de manutenção e tratamento anti-bacilar com bom resultado clínico. Repetiu-se TC aos 6 meses, continuando a observar-se as lesões supra-renais descritas.

Discussão: Este caso demonstra que a ISRP pode ser grave e difícil de diagnosticar, alertando-se para a tuberculose como causa de ISRP. Destaca-se ainda a dimensão considerável das lesões adrenais. Num fumador com lesões adrenais e pulmonares, o carcinoma do pulmão metastizado deve ser considerado. É admissível um crescimento futuro da incidência de tuberculose e, conseqüentemente, um aumento de casos de ISRP associados.

P099. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: EXPERIÊNCIA DE 21 ANOS DE PRÁTICA CLÍNICA

T. Nunes da Silva, H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, A. Vellozo, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Hospital Garcia de Orta.

Introdução: O Hiperaldosteronismo primário (HAP) é a causa mais frequente de hipertensão arterial (HTA) secundária. No entanto, a sua prevalência no Hospital Garcia de Orta (HGO) nunca foi quantificada.

Objetivo: Caracterizar a população e avaliar a investigação diagnóstica, terapêutica e seguimento dos doentes com HAP no HGO.

Métodos: A história de HTA, marcha diagnóstica, tratamento e seguimento foram avaliados retrospectivamente em 24 doentes com HAP confirmado, entre 1992 e 2013 no HGO.

Resultados: Os 24 doentes apresentavam idade mediana de 63 anos e 63% eram do sexo feminino. A idade mediana do diagnóstico da HTA foi de 44 anos e a de HAP de 56 anos. Na altura do diagnóstico 58% tinham HTA refractária e metade encontravam-se medicado com pelo menos 4 anti-hipertensores. Dos exames realizados para rastreio destacavam-se: aldosterona-26 ng/dL; aldosterona/atividade de renina-192; aldosterona/renina directa-32 e caliémia-2,9 mmol/L. 87% realizaram prova confirmatória: 57% realizaram infusão salina que foi positiva em 88%; 14% realizaram prova de captopril, que foi positiva em 86%

e 19% realizaram ambas as provas, com concordância em 50%. Para estudo do subtipo de HAP todos realizaram TC-abdominal, identificando-se nódulos unilaterais em 82%. 38% realizaram cintigrafia com iodo colesterol que mostrou captação unilateral em 33%. 64% foram submetidos a prova de ortostatismo, que foi sugestivo para aldosteronoma em 31% e 26% cateterismo das veias supra-renais (CVSR), todos inconclusivos. O tratamento consistiu em adrenalectomia em 30% dos casos e terapêutica médica em 48%. A adrenalectomia face à espirolactona reverteu a hipocaliemia em 100% vs 86%, melhorou a HTA em 75% vs 29% e normalizou a pressão arterial em 25% vs 27%.

Conclusão: Dada a elevada prevalência estimada, o HAP pode ter sido sub diagnosticado. Destetaram-se principalmente formas mais graves, com hipocaliemia e com latência de diagnóstico superior a uma década. Apesar dos CVSR apresentarem resultados inconclusivos, as terapêuticas médica e cirúrgica revelaram-se eficazes.

P100. UM CASO CLÍNICO DE HIPERPLASIA SUPRA-RENAL MACRONODULAR ACTH-INDEPENDENTE

M.T. Pereira, A. Couto de Carvalho, S. Garrido, A.R. Caldas, R. Almeida, M. Ferreira, C. Amaral, S. Teixeira, C. Freitas, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Introdução: A hiperplasia supra-renal macronodular bilateral ACTH-independente (AIMAH) representa menos de 1% dos casos de Síndrome de Cushing (SC) endógeno e caracteriza-se por grande heterogeneidade na fisiopatologia e apresentação clínica. A expressão e identificação de recetores supra-renais (SR) aberrantes possibilita uma abordagem farmacológica específica no controlo do hipercortisolismo destes doentes.

Caso clínico: Homem de 55 anos referenciado à consulta de Endocrinologia por massas SR bilaterais (a maior de 4,2 cm à esquerda) de baixa densidade incidentalmente encontradas por TC abdominal. Sem uso de medicação crónica, para além de estatina e sem história de diabetes *mellitus* ou hipertensão arterial. Sem estigmas sugestivos de hipercortisolismo. Do estudo hormonal realizado: aldosterona 14 ng/dL (N:10-160), renina ativa 2,6 mcU/mL (N: 1,1-6,5), DHEA-S 101 µg/dL (N: 80-560), testosterona total 4,23 ng/dL (N: 2,8-8,0), 17-OH progesterona 2,4 ng/mL (N: 0,6-3,42). Doseamento de metanefrinas urinárias normal. Realizou múltiplos doseamentos de cortisol livre urinário (CLU) com padrão variável: 245; 153; 87 e 311 µg/24h (N: 36-137). Duas provas de supressão prolongada com baixa dose de dexametasona sem frenação completa (cortisol 1,7 e 1,9 µg/dL; N: < 1,8). Vários doseamentos matinais de ACTH plasmática entre o indoseável e 10 pg/mL. Prova de estimulação com CRH com resposta fisiológica. Realizada prova para pesquisa de recetores adrenais aberrantes com evidência de resposta total à metoclopramida e parcial à posição supina. O doente foi proposto para adrenalectomia unilateral, que aguarda.

Discussão: Os resultados discordantes e “flutuantes” encontrados no rastreio de SC deste caso com uma supressão incompleta do eixo hipotálamo-hipófise-SR poderão ser justificados pela produção intermitente de cortisol pelas SR. Este facto, associado à hiperplasia nodular bilateral e à resposta parcial/total a outros estímulos para além da ACTH, parecem indicar a presença de uma AIMAH. Apesar de disponíveis possibilidades farmacológicas para o controlo do hipercortisolismo (subclínico), as dimensões do nódulo maior ditam uma solução cirúrgica inicial para este caso.

P101. CARCINOMAS ADRENOCORTICAIS: ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS ÚLTIMOS 22 ANOS

D. Guelho¹, I. Paiva¹, A. Vieira², J. Saraiva¹, C. Moreno¹, N. Vicente¹, L. Cardoso¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC. EPE. ²Assistente Hospitalar de Endocrinologia. Centro Hospitalar de Leiria.

Introdução: Os carcinomas adrenocorticais (CAC) constituem uma patologia rara com prognóstico reservado. A sua baixa incidência dificulta o estabelecimento de opções terapêuticas efectivas. A experiência clínica, mesmo que englobando um número limitado de casos, tem potenciado o nosso conhecimento desta patologia.

Objetivo: Caracterização dos doentes seguidos no Serviço entre 1991 e 2013.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com confirmação anátomo-patológica. Análise estatística: SPSS21®.

Resultados: Incluídos 22 doentes (2H/20M), com 44,5 ± 19,3 anos à data do diagnóstico. Apresentação clínica: dor abdominal (40,8%, n = 9), sinais de hipercortisolismo (31,7%, n = 7), incidentaloma (9,1%, n = 3). Laboratorialmente, 11 doentes apresentaram cortisol livre urinário elevado; 4 testosterona elevada e 2 S-DHEA. Estadiamento (ENSAT): estadio II-11 doentes; III-três e IV-cinco. Vinte doentes submetidos a cirurgia, completa em 90% dos casos. Massa com peso médio de 740 ± 643 g. Registos dos critérios histopatológicos de diagnóstico, incompletos: mediana de ≥ 3 critérios de Weiss. Seis apresentavam aspecto invasivo: rim (2), diafragma (2), veia cava inferior (VCI) + rim (1), VCI + diafragma (1). Oito apresentavam metástases: ganglionares (4), hepáticas (3) e hepáticas + ganglionares + pulmonares (1). Oito apresentaram recidivas locais, e doze metastatização – pulmão (10), fígado (5), gânglios (5) e osso (2). Quatorze doentes cumpriram tratamento com mitotano: adjuvante, 35,7% (n = 5), ou após recidiva, 64,3% (n = 9); dose média inicial: 2,75 ± 1,77 g/dia, dose máxima: 5,6 ± 3,1 g/dia; dose cumulativa total mediana: 531,5 g. Mitotanemia doseada em 10 doentes, 70% (n = 7) atingiram níveis terapêuticos. Comparando doentes no estadio III, aqueles que fizeram mitotano apresentaram sobrevida superior (13,5 vs 2,5 meses). Um doente fez quimioterapia associada ao mitotano. A sobrevida mediana global foi de 11 meses (0-257 meses), sendo discretamente superior em doentes mais jovens e com tumores não funcionantes. Actualmente sete doentes permanecem vivos, quatro aparentemente em remissão.

Conclusão: Apesar do mau prognóstico, nesta série salienta-se a elevada sobrevida de alguns doentes. A remoção tumoral completa permanece o único tratamento potencialmente curativo. São necessários mais estudos para identificar factores preditivos de mortalidade; no entanto, nos nossos casos, o diagnóstico em idades mais jovens e o tratamento com mitotano, parecem ter permitido aumentar a sobrevida.

P102. INCIDENTALOMAS DA SUPRA-RENAL: RESULTADOS PRELIMINARES DE UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

M. Almeida Ferreira¹, I. Sapinho², S. Garrido¹, M. Pereira³, M.J. Oliveira⁴, J. Silva⁵, I. Paiva⁶ e Grupo de Estudos de Tumores da Supra-renal

¹Centro Hospitalar do Porto. ²Hospital Fernando Fonseca. ³Hospital de Braga. ⁴Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. ⁵Hospital das Forças Armadas. ⁶Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A incidência crescente de incidentalomas da supra-renal deve-se à utilização frequente de técnicas de imagem de alta resolução na prática clínica. São maioritariamente benignos e não secretores. O GET-SR está a elaborar uma casuística nacional, para determinar as características dos incidentalomas avaliados em Consulta de Endocrinologia, desde 2005. Apresentam-se os resultados recolhidos até ao momento.

Métodos: Selecção dos doentes enviados por “incidentaloma da supra-renal” desde Janeiro de 2005 às Consultas de Endocrinologia de: Hospital de Braga, Centro Hospitalar do Porto, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Hospital das Forças Armadas e Hospital Fernando Fonseca. Recolha retrospectiva dos dados demográficos, clínicos, analíticos, imagiológicos e histológicos, através da consulta dos processos clínicos. Análise efectuada em SPSS 20.0.

Resultados: Foram recolhidos dados de 156 casos. Os doentes (57,7% mulheres) tinham $59,9 \pm 11,7$ anos à data do diagnóstico. Metade mantém seguimento há mais de 18 meses, 23,4% há mais de três anos e 12,9% há pelo menos 5 anos. Os incidentalomas foram detectados sobretudo por TAC abdominal (59,6%). Imagiologicamente: 45,5% localizavam-se à esquerda e 16,7% eram bilaterais; 75,6% mostravam contornos bem definidos; 50% tinham diâmetro superior a 25 mm. Em 60,3% dos casos não havia secreção hormonal (embora 30,1% ainda se mantenham em estudo), 5,1% eram feocromocitomas, 2,6% produtores de cortisol e 0,6% produtores de aldosterona. Ao longo do seguimento foi decidida cirurgia em 11,5% dos doentes, por critérios relacionados com: funcionalidade, dimensões e características morfo-estruturais. O estudo histológico mostrou: 5 adenomas; 4 feocromocitomas; 2 mielolipomas; 2 quistos; 4 “outras estruturas”.

Conclusão: Nesta amostra muito parcelar, 60,3% dos incidentalomas eram não funcionantes, mas 5,1% correspondiam a feocromocitomas, 2,6% a síndrome de Cushing e 0,6% a síndrome de Conn. Nestes casos (de funcionalidade), pela morbidade decorrente da hipersecreção hormonal mantida (acrescida, nos feocromocitomas, do risco vital em caso de stresse) reforça-se a necessidade da sua referenciação para consultas de Endocrinologia.

P103. DESEMPENHO DO CORTISOL SALIVAR NA AVALIAÇÃO PRELIMINAR DO HIPERCORTISOLISMO

F. Graça¹, I. Rodrigues², C. Godinho²

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo;

²Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Curry Cabral-Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução e objetivo: O cortisol salivar foi desde 2008, adaptado como teste de rastreio para estudo de hipercortisolismo, devido a sua elevada sensibilidade, especificidade e comodidade na colheita. Foi efectuado o estudo comparativo para avaliar o desempenho deste exame com os outros testes disponíveis, para o rastreio desta situação clínica no Laboratório de Endocrinologia do nosso Centro Hospitalar.

Métodos: Foram analisados os dados dos doentes, com colheitas à meia-noite, para cortisol salivar, realizadas entre Março de 2012 e Novembro de 2013, com pedidos concomitantes de cortisol urinário (24 horas) e prova de supressão com 1 mg de dexametasona. Foram realizados: cortisol salivar (Diasorin) e cortisol urinário (Coat-A-count, Siemens) por radioimunoensaio e cortisol plasmático por quimioluminescência (Immulite2000, Siemens). Considerou-se valores referência de cortisol salivar à meia-noite inferior a $0,276 \mu\text{g}/\text{dl}$, cortisol urinário entre $20-90 \mu\text{g}/\text{dl}$ e prova de dexametasona com resposta à supressão inferior a $1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$.

Resultados: Dos 36 doentes avaliados, foram excluídos 8 por apresentarem somente resultados de cortisol salivar ou por diagnóstico prévio de doença de Cushing. Nestes 28 doentes, 18 tiveram valores elevados de cortisol salivar e destes 11 apresentavam pelo menos um dos outros testes positivos; dos 10 que tiveram valores negativos, 3 foram positivos para uns dos outros testes. Não houve concordância em 7 doentes com cortisol salivar positivo e em 3 doentes com cortisol salivar negativo.

Conclusão: Apesar das limitações deste estudo nomeadamente, número reduzido de doentes, colheita isolada de cortisol salivar, encontrou-se sensibilidade de 78,5% e especificidade de 50% com valor preditivo negativo de 70% e valor preditivo positivo de 61%. Pensamos que, sendo o cortisol salivar um teste não invasivo, cómodo, e

exequível em ambulatório, deveria ser incrementada a sua utilização, sendo aconselhável a sua determinação em duplicado no estudo preliminar do hipercortisolismo.

P104. INCIDENTALOMAS DA SUPRA-RENAL: DO DIAGNÓSTICO AO SEGUIMENTO

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, C. Esteves^{1,2}, R. Cunha Guimarães^{2,3}, D. Carvalho^{1,2}, I. Ramos^{2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

³Serviço de Radiologia. Centro Hospitalar São João. Porto.

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: O seguimento radiológico dos incidentalomas da supra-renal deve ser efectuado 3-6 meses após o diagnóstico e anualmente até aos 2 anos e a avaliação hormonal anualmente até aos 5 anos. Porém, a frequência óptima e a duração do seguimento constituem áreas de incerteza.

Objetivo: Estudo retrospectivo das características clínicas e imagiológicas numa série de incidentalomas.

Métodos: Revisão dos processos clínicos dos doentes com pelo menos dois exames de imagem (TC/RM) efectuados no Hospital, de Jan/04 a Set/13, cujos relatórios mencionassem “nódulo supra-renal”, seleccionando-se os casos com diagnóstico incidental. A análise estatística foi efectuada com SPSS.v21, Windows.

Resultados: De 251, 183 eram incidentalomas. Destes, 56,8% eram mulheres, idade média no diagnóstico $65 \pm 10,7$ anos, 38 bilaterais, 85 à esquerda e 60 à direita. As dimensões médias ao diagnóstico foram $20 \pm 7,7$ mm à esquerda e $23 \pm 10,4$ mm à direita. Dos 183 doentes, seis não realizaram estudo hormonal, dois aguardam-no, dois apresentaram síndrome de Cushing, dois bloqueio da 21-hidroxilase e dois estudo compatível com feocromocitoma. Após avaliação inicial, seis doentes foram submetidos a adrenalectomia: quatro por hiperfunção e dois por dimensão ≥ 40 mm. As histologias revelaram quatro adenomas do córtex, um oncocitoma e um feocromocitoma. Dos 177 restantes, 37 (20,9%) têm reavaliação imagiológica 4 ± 2 meses, 96 (54,2%) aos 12 ± 3 meses, 48 (27,1%) aos 24 ± 3 meses, 48 (21,7%) aos 36 ± 3 meses, 28 (15,8%) aos 48 ± 3 meses, 17 (9,6%) aos 60 ± 3 meses, 4 (2,6%) aos 72 ± 3 meses e 8 (4,5%) aos 84 ± 3 meses. A taxa de crescimento ≥ 5 mm foi respectivamente 10,8%, 9,4%, 10,4%, 14,6%, 0%, 5,9%, 0%, 12,5%, sem significância estatística. Sete doentes foram submetidos a adrenalectomia por crescimento, quatro desses após os 2 anos. O exame anátomo-patológico revelou adenomas do córtex. Nenhum incidentaloma se tornou funcionante.

Conclusão: Constatámos crescimento dos incidentalomas para além dos dois anos preconizados nas actuais recomendações. Propomos que o seguimento imagiológico seja individualizado, de acordo com as dimensões do nódulo e com o padrão de crescimento.

P105. CARCINOMA DO CÓRTEX DA SUPRA-RENAL: QUAL A REALIDADE DOS ÚLTIMOS 25 ANOS DO CENTRO HOSPITALAR SÃO JOÃO?

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, E. Rios²⁻⁴, C. Eloy⁴, I. Carvalho⁵, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço de Anatomia Patológica; ⁵Registo Oncológico Hospitalar. Centro Hospitalar São João. Porto. ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. ⁴Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP).

Introdução: O carcinoma do córtex suprarrenal (CCSR) é raro e agressivo, apresentando-se muitas vezes metastizado no diagnóstico.

Objetivo: Avaliação retrospectiva dos CCSR da nossa instituição de Jan/88 a Jan/13.

Métodos: Revisão dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de neoplasia maligna do córtex supra-renal, revisão anátomo-patológica e consulta do Registo Oncológico Hospitalar. A análise estatística foi efectuada com SPSS®v.21(Windows®).

Resultados: Identificaram-se 31 doentes com CCSR, idade média ao diagnóstico $54,6 \pm 12,61$ anos, 51,6% mulheres. Dezasseis faleceram, sete estão vivos, oito sem informação disponível. No diagnóstico, dois assintomáticos (11,8%), quatro com lombalgia (23,5%), dois hipercortisolismo (11,8%), três ambas as anteriores (17,6%), três sintomatologia geral (17,6%), sendo mais raras outras apresentações clínicas. A dimensão média foi $11,7 \pm 6,58$ cm, 53,3% localizados à direita, 72,7% com invasão local, 25% invasão da veia cava inferior e metastização em 63,7% dos casos. Cinco doentes foram diagnosticados por biópsia, dois submetidos a laparotomia exploradora (irressecáveis), cinco adrenalectomias direitas e cinco esquerdas (realizadas nos Serviços de Urologia e Cirurgias 2, 4, A, B e Geral); uma doente recusou cirurgia por convicções religiosas. Das histologias revistas ($n = 10$), 80% apresentavam mitoses atípicas, 20% arquitectura difusa, 60% com $\leq 25\%$ células claras, 90% necrose, 70% invasão venosa, 90% invasão sinusoidal, 60% invasão da cápsula, índice mitótico médio de $41,2/50CGA (\pm 36,81)$. Quatro doentes efectuaram terapêutica com mitotano: um mantém, um faleceu e os outros suspenderam por erupção e citólise hepática. Os restantes não iniciaram tratamento adjuvante por falecimento e/ou dificuldade na aquisição do fármaco e dois doentes, no estágio II, mantêm seguimento sem mitotano. Três fizeram QT (anos 90) e dois radioterapia (coluna lombar e loca cirúrgica). A sobrevida média foi $59,2 \pm 52,44$ meses nos estádios 1+2 e $6,2 \pm 6,75$ meses nos estádios 3+4 ($p = 0,004$).

Conclusão: A nossa casuística reforça a importância do diagnóstico precoce CCSR ao demonstrar um pior prognóstico dos casos em estádios mais avançados.

P106. CARCINOMA DA SUPRA-RENAL: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

J. Saraiva¹, I. Paiva¹, J. Almeida², C. Moreno¹, D. Guelho¹, R. Dantas¹, N. Vicente¹, L. Cardoso¹, L. Gomes¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM);

²Serviço de Cirurgia. Hospitais da Universidade de Coimbra-CHUC. EPE. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Introdução: O carcinoma da supra-renal (SR) é uma entidade rara e agressiva. A cirurgia é o tratamento de 1ª linha mas mesmo após ressecção completa a recidiva é frequente. O mitotano continua a ser a terapêutica adjuvante mais efectiva.

Caso clínico: Mulher saudável, 51 anos, em 2008 iniciou dor no hipocôndrio direito, astenia e mal-estar geral. TC-abdominal (11/08): “massa heterogênea ($9,8 \times 5,8$ cm) no hipocôndrio direito (...) neoplasia da SR”. Analiticamente: Hb 7,7 g/dL, metanefrinas urinárias normais. Submetida a suprarrenalectomia direita (01/09). AP: carcinoma da cortical com 4/9 critérios da classificação de Weiss, T2NxMx. TC-abdominal (02/09): suspeita de metastização hepática. Submetida a segmentectomia; AP sem tecido neoplásico. Seguida no SEDM desde 04/2009. Analiticamente: testosterona total 0,4 ng/mL (0,8-1,9), DHEA-SO4 1,1 µg/mL (0,35-4,3), androstenediona < 0,3 ng/mL (0,5-3,4), ACTH 23 pg/mL (9-52), cortisol 17 µg/dL (5-25), CLU 22 µg/24h (10-80). Iniciou mitotano 500 mg 2id e hidrocortisona 5 mg 3id, com titulação progressiva. A dose média diária de mitotano oscilou entre 0,5-4,5 g/dia, ajustada de acordo com as mitotanemias (média $16,6 \pm 7,3$ mg/dL, ja nela terapêutica 14-20 mg/dL). Repetiu TC (9/09, 1/10, 12/10):

sem recidiva ou lesões secundárias. Suspendeu mitotano em 06/11 após 2 anos de terapêutica. TC toraco-abdomino-pélvica (TAP) (05/12) sem alterações. Internada em 04/13 por quadro de dor hipocôndrio e flanco direito, aumento ponderal, hirsutismo facial e edemas. TC-TAP: recidiva retroperitoneal direita (15×9 cm), massa ($8 \times 8,6$ cm) com invasão diafragmática e metastização hepática. Re-iniciou mitotano. Em 06/13 submetida a exérese em bloco de tumor retroperitoneal+nefrectomia direita + segmentectomia hepática. Na TAC-TAP (8/13) verificou-se progressão da doença com metastização pulmonar, hepática difusa e carcinomatose peritoneal. Internada no SEDM desde 08/13 para cuidados paliativos, tendo falecido em 09/13.

Discussão: Tratou-se de uma mulher jovem submetida a exérese total e terapêutica adjuvante com mitotano durante 2 anos, com boa resposta. Verificou-se, no entanto, recidiva e progressão extremamente rápida da doença, mais de um ano após suspensão da terapêutica médica, o que ilustra a imprevisibilidade desta patologia, bem como a ausência de factores preditores de recorrência. Questiona-se também a duração da terapêutica.

P107. CARCINOMA DA SUPRARRENAL REVELADO POR UM SÍNDROME DE CUSHING: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A. Palha¹, M. da Silva Vieira², C. Neves¹, M.J. Bugalho², L. Cortez¹, J.M. Coutinho³, P. Tavares³, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia. Centro Hospitalar Lisboa Central.

²Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. ³Serviço de Cirurgia. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução: O síndrome de Cushing por carcinoma da suprarrenal é uma entidade rara, representando 8% dos casos de hipercortisolismo não ACTH dependente.

Caso clínico: Homem, 33 anos, recorreu ao SU em Agosto 2013 por agravamento de cansaço (> 1 ano de evolução), edema dos membros inferiores e aumento ponderal de 10 Kg no mês precedente. Ao exame objetivo salientava-se obesidade centrípeta (IMC 32), TA 190/110 mm Hg, fâcies lunar, estrias purpúricas nos membros superiores, “buffalohump” e adiposidade supraclavicular. Encaminhado para consulta de endocrinologia para confirmação de síndrome de Cushing. Estudo analítico: Hb A1C 7%; Colesterol total 295 mg/dL; LDL 190 mg/dL; HDL 35 mg/dL; LDH 1195 U/L; Androstenediona 5,74 ng/mL, DHEA-SO4 925 µg/dL, Estradiol 72 pg/mL; ACTH 8,98 pg/mL; Cortisol U 668 µg/dia; cortisol pós 1,5 mg DXM 29,9 µg/dL; após DXM dose fraca: Cortisol 25,40 µg/dL; Cortisol U 621 µg/dia. Após 3 semanas e no decurso da investigação, agravamento marcado do edema e dor à palpação gemelar da perna esquerda. O ecodoppler confirmou trombose venosa profunda da popliteia e a TC toraco-abdominal evidenciou tromboembolismo pulmonar e nódulo na suprarrenal esquerda com $68 \times 90 \times 114$ mm, pelo que foi internado. Medicado com enoxaparina, antidiabético oral, anti-hipertensor e metopirona (2.000 mg/dia), com melhoria clínica e analítica. Submetido a suprarrenalectomia esquerda laparoscópica a 15/01/2013. Diagnóstico histológico: neoplasia da cortical da suprarrenal, com solução de continuidade da cápsula. O estadiamento pós-operatório não mostrou metastização. Iniciou mitotano e foi submetido a 3 ciclos de quimioterapia com doxorubicina, etoposido e cisplatina, último a 18/07/2013. Clinicamente bem sob mitotano e hidrocortisona.

Discussão: A exuberância e rapidez de instalação do quadro clínico foram sugestivas de etiologia maligna do Síndrome de Cushing. A coexistência de hipercortisolismo e lesão maligna

são facilitadores de fenómenos tromboembólicos. A terapêutica adjuvante com mitotano e quimioterapia foram determinadas pela idade do doente e complicação cirúrgica de rotura da cápsula.

P108. DOENÇA DE ADDISSON: IMPORTANTE OLHAR PARA TODOS OS SINTOMAS...

N. Ferreira, D. Aguiar, R. Marques, I. Patrício, E.I Ferreira, J. Fortuna, A. Rodrigues

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-Hospital Geral. Serviço de Medicina Interna B.

Introdução: A Doença de Addison é uma endocrinopatia rara e potencialmente fatal caracterizada por uma insuficiência suprarrenal crónica de natureza primária. É uma entidade que resulta habitualmente de patologia auto-imune, infecciosa (tuberculose ou SIDA) ou neoplásica (metastização carcinomatosa).

Caso clínico: Os autores descrevem o caso de uma doente de 43 anos, caucasóide, observada no Serviço de Urgência por queixas inespecíficas de astenia, anorexia, perda ponderal (10 Kg em 3 meses), náuseas e vômitos. Por elevada suspeição clínica, ao apresentar hipotensão arterial ortostática, decidida a colheita de sangue para doseamento de ACTH e cortisol, sucedida de administração de hidrocortisona, com estabilização clínica. Internada no Serviço de Medicina Interna para esclarecimento do diagnóstico suspeito. Este quadro apresentava uma evolução indolente, desde há vários meses, tendo havido um atraso diagnóstico devido a manifestações psiquiátricas, interpretadas anteriormente como um quadro depressivo. Os sintomas e sinais subtis, como a hipotensão ortostática e melanodermia nas áreas expostas, associadas a alterações electrolíticas, podem ser a chave para um diagnóstico correcto e precoce.

Discussão: A Doença de Addison, desde que devidamente diagnosticada, afigura-se como tendo um bom prognóstico. Tal só será possível se houver tratamento adequado. Os doentes com esta entidade podem levar uma vida praticamente normal, desde que alertados para o risco de insuficiência supra-renal aguda em contexto de stress agudo ou de infecção.

P109. CORTISOL SÉRIO À MEIA-NOITE – PAPEL NO DIAGNÓSTICO DE HIPERCORTISOLISMO

S. Belo¹, A. Magalhães¹, A.I. Oliveira¹, M. Ferreira de Almeida², D. Carvalho¹, J. Tiago Guimarães²

¹*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.* ²*Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar de São João.*

Introdução: O síndrome de Cushing (SC) resulta da secreção inapropriadamente elevada e prolongada de cortisol. O rastreio de hipercortisolismo é efetuado por meio do doseamento do cortisol livre urinário (CLU), do cortisol sérico após frenação nocturna com 1 mg de dexametasona ou doseamento do cortisol salivar à meia noite. Vários estudos tem demonstrado a eficácia diagnóstica do doseamento de cortisol sérico à meia noite (CMN) no SC. O presente estudo pretende avaliar o papel do doseamento de cortisol sérico à meia noite no diagnóstico de SC.

Métodos: Avaliadas 60 provas de frenação com baixa dose de dexametasona e doseamentos de cortisol sérico à meia noite. O doseamento de cortisol foi efetuado por quimioluminescência. O diagnóstico de SC foi confirmado histologicamente excepto nos casos em que não foi possível cirurgia dirigida.

Resultados: Estudo efetuado por suspeita clínica em 31,7% dos casos, no contexto de estudo de incidentaloma da suprarrenal em 40,0%, no contexto de estudo de incidentaloma da hipófise em 16,7% e suspeita de recidiva de doença de Cushing em 11,7% dos casos. O CLU encontrava-se elevado em 28 casos, o cortisol após frenação nocturna em 35 casos e o CMN encontrava-se elevado em 37 casos. Foi confirmada doença em 22 casos dos 60 casos. Foram encontradas diferenças nos níveis de CMN ($16,7 \pm 6,2$ vs $5,8 \pm 3,5$ p < 0,001); cortisol após frenação nocturna ($21,0 \pm 11,0$ vs $5,8 \pm 6,0$; p < 0,001); cortisol após FBDD ($16,6 \pm 9,4$ vs $1,6 \pm 2,4$ p < 0,001) e CLU ($507,6 \pm 817,6$ vs $121,7 \pm 115,2$; p = 0,012) entre doentes com e sem doença confirmada. O CMN apresentou uma sensibilidade de 95,4% e uma especificidade de 57,9% no diagnóstico de hipercortisolismo.

Conclusão: O cortisol sérico à meia noite permite identificar mais de 90% dos doentes com hipercortisolismo.

P110. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X – SEGUIMENTO NA IDADE ADULTA

M. Alves, C. Ribeiro, D. Rodrigues, S. Paiva, J. Saraiva, C. Moreno, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vivente, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A Adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML), ligada ao X. Caracteriza-se pela diminuição da degradação peroxissômica e posterior acumulação de AGCML no córtex suprarrenal, testículos e substância branca do sistema nervoso central (SNC). As manifestações clínicas são variáveis e podem incluir insuficiência suprarrenal primária, hipogonadismo hipergonadotrófico e desmielinização do SNC. O diagnóstico é clínico, suportado por concentrações elevadas de AGCML no plasma ou fibroblastos e pela presença de mutação genética do gene ABCD1.

Caso clínico: LMCM, sexo masculino. Enviado à consulta do SEDM aos 20 anos de idade, por insuficiência suprarrenal primária devida a ALD diagnosticadas aos 8 anos (mutações c.796G > A e c.1548G > A no gene ABCD1). Medicação habitual: hidrocortisona, fludrocortisona e óleo de Lorenzo. Mãe e 3 tias maternas heterozigotas, primo materno com ALD, irmão saudável. Estadio pubertário P5G5; exame neurológico normal, sem défices cognitivos ou motores; aproveitamento escolar razoável. Estudo hormonal: FSH 4,8 mUI/ml (N: < 15), LH 3,6 mUI/ml (N: < 9,0), testosterona total 5,1 ng/ml (N: 2,7-11), testosterona livre 14 pg/ml (N: 13-40), DHEA-SO4 0,6 µg/ml (N: 0,8-5,6), androstenediona 0,6 ng/ml (N: 0,6-3,7), 17-hidroxiprogesterona 2,4 ng/ml (N: 0,6-3,4), ACTH 71 pg/ml (N: 9-52), cortisol < 1,0 µg/dl (N: 5-25), renina activa 46 µU/ml (N: 7-76). Ressonância magnética com “área de hipersinal no pedúnculo cerebral esquerdo, com extensão subtalâmica e atrofia cortical”. Manteve medicação e seguimento em consulta de Endocrinologia e Neurologia, com doseamentos dos AGCML a cada 6 meses para monitorização da terapêutica. A partir dos 23 anos com agravamento imagiológico progressivo das lesões cerebrais, apesar de exame neurológico normal. Aos 31 anos inicia queixas de cefaleias, diminuição da acuidade visual e desorientação espacial, de agravamento progressivo. Diagnóstico de síndrome demencial, problemas motores e esfínterianos aos 32 anos. Avaliação hormonal sobreponível à inicial. Aos 34 anos com deterioração marcada das funções cognitivas e motoras, em estado vegetativo. Internamentos frequentes por infecções urinárias e respiratórias de repetição.

Discussão: A ALD é uma causa comum de insuficiência corticossuprarrenal em crianças do sexo masculino. A expressão clínica

variável obriga à vigilância endócrina e neurológica ao longo da vida, nos doentes e suas famílias.

P111. HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL POR DÉFICE DE 21-HIDROXILASE: SEGUIMENTO NA IDADE ADULTA

R. Dantas¹, M. Bastos², J. Saraiva², C. Moreno², D. Guelho², N. Vicente², L.M. Cardoso², J. Simões Pereira², J. Guimarães¹, F. Carrilho²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar do Baixo Vouga EPE. Aveiro. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC-CHUC, EPE.

Introdução: Até 95% dos doentes com hiperplasia congénita da suprarrenal (CAH) têm défice de 21-hidroxiase e necessitam de seguimento toda a vida.

Objetivo: Avaliar, nos doentes em seguimento na consulta de Endocrinologia idade, sexo, duração, tipo de doença, consanguinidade parental, terapêutica, parâmetros antropométricos, complicações, patologias associadas.

Métodos: Estudo retrospectivo de 10 adultos com CAH. Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS 20.0.

Resultados: Foram avaliados 8 mulheres e 2 homens, 4 com a forma não clássica (NC-CAH), 2 com avirilizante simples (VS), e 4 com a perdedora de sal (PS). Idade média atual: 25,2 (18-43 anos). A idade média ao diagnóstico era 5,64 anos (15 dias-28 anos), sendo inferior nas formas clássicas (PS: 88 dias; VS: 5 anos). A duração média da doença foi 19,2 ± 7,4 anos. Nove doentes estão medicados com glicocorticóides, 5 com hidrocortisona, 4 com dexametasona. A dose média de glicocorticóide em equivalentes de prednisolona é 5,24 mg, sendo superior nas formas clássicas (PS: 7,08 mg e SV: 4,84 mg vs NC-CAH: 3,06 mg). Todos os doentes com a forma PS faziam fludrocortisona (dose média: 0,24 mg) e todas as mulheres (n = 8) tomavam anticoncepcionais orais. Quatro doentes já tinham sofrido crises de insuficiência corticossuprarrenal. Os níveis de 17-hidroxiprogesterona atuais eram superiores ao normal em todos os doentes em que foi doseada (n = 9). A estatura média prevista era superior à real (156,2 vs 152,3 cm), sendo a diferença média 3,84 ± 5,35 cm. O IMC médio era 28,1 (21,0-37,3 Kg/m²). Dois doentes eram obesos, e sete tinham excesso de peso, sendo a dose média de glicocorticóide superior nos primeiros (7,50 vs 4,60 mg). Oito doentes apresentavam dislipidemia e 2 osteopenia.

Conclusão: O número de adultos com CAH que mantêm seguimento em consulta é reduzido, possivelmente devido à falta de reconhecimento da complexidade da doença. Na população avaliada, as principais complicações identificadas são metabólicas, ósseas e de estatura, justificando um acompanhamento diferenciado e multidisciplinar.

P112. DOENÇA DE ADDISON- CASUÍSTICA 2004 -2012

C. Neves, A. Palha, F. Fonseca, L. Cortez, J. Silva Nunes, L. Matos, A. Afonso, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC. Lisboa.

Introdução: A doença de Addison (DA) é uma patologia rara, com prevalência de 90 a 140/milhão. A etiologia tuberculosa (TB) é cada vez menos frequente, sendo actualmente a causa auto-imune (AI) responsável por 70-90% dos casos. Procedemos à avaliação dos doentes com DA observados na consulta entre 2004-2012.

Métodos: Análise retrospectiva de registos informatizados dos doentes com DA relativos a género, idade de diagnóstico, etiologia,

prevalência de dislipidemia, HTA, hipotireoidismo e doenças auto-imunes, terapêutica e "follow-up".

Resultados: Foram observados 52 doentes (34 mulheres). Em 16 casos a etiologia foi TB, e em 36 AI. A média de idades à data de diagnóstico foi semelhante (39,8 na AI, 41,8 na TB) e a idade na última avaliação foi de 62,6 (AI) e 71,6 anos (TB). A tabela resume as patologias coexistentes. Vitiligo (n = 3), D. Graves (n = 1), DM1 (n = 2), Artrite Reumatoide (n = 2) e Alopecia (n = 1) foram identificadas na DA autoimune. À data da última avaliação, a terapêutica era hidrocortisona (HC) em 88,8% dos doentes e Prednisolona restantes. A dose diária equivalente de HC era ≥ 35 mg em 6; 30 mg em 24; 25 mg em 5; 20 mg em 14; 15 mg em 3 doentes. Apenas 42,3% tomavam fludrocortisona. A duração média da doença foi de 30,8 anos na etiologia tuberculosa, e 22,7 na autoimune.

Etiologia	HTA	Dislipidemia	Hipotireoidismo	DM2	D. autoimunes
Tuberculose (n = 16)	7 (43.8%)	12 (75%)	6 (37.5%)	4 (25%)	0
Autoimune (n = 36)	6 (17%)	23 (64%)	16 (44.4%)	5 (14%)	9 (25%)

Conclusão: Nesta série há predominio do sexo feminino e de etiologia AI, como referido na literatura. O hipotireoidismo é muito prevalente em qualquer das etiologias. Não foram identificadas outras doenças auto-imunes no grupo da TB. A dislipidemia e a HTA são mais prevalentes no grupo da TB, mas este tem média mais 9 anos que o AI. Há grande dispersão na dose diária de HC.

P113. HIPEREMESE GRAVÍDICA E HIPERTIROIDISMO: CASO CLÍNICO

R. Espírito Santo¹, A.G. Andrade², T. Sabino¹, A. Afonso¹, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Curry Cabral. ²Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Introdução: A hiperemese gravídica ocorre em 0,3% a 1% das gravidezes e é caracterizada por um quadro grave de náuseas e vômitos que pode condicionar perda ponderal, desidratação e alterações hidroeletrólíticas. O hipertireoidismo está descrito em 26% a 76% destes casos e a elevação de hCG tem um papel central na sua etiologia pelo seu efeito tireotrófico direto. Trata-se de uma situação clínica transitória com prognóstico materno e fetal favorável.

Caso clínico: Mulher, 38 anos, melanodérmica, seguida em consulta de Endocrinologia por bócio multinodular simples. Índice Obstétrico 1.0.1.1., recorreu ao serviço de urgência às 8 semanas de gestação por vômitos de agravamento progressivo com 2 semanas de evolução e perda ponderal de 5 Kg (> 8% peso). Ao exame objetivo: TA 132/73 mmHg, FC 90 bpm, apirética, com sinais de desidratação ligeira. A ultra-sonografia obstétrica transvaginal revelou gestação única e evolutiva de 8 semanas, sem imagens sugestivas de patologia do trofoblasto. Estudo analítico: TSH < 0,006 µUI/ml [0,4-4], FT4 1,7 ng/dL [0,8-1,9], FT3 6,1 pg/mL [1,8-4,2], anticorpos anti-tireoglobulina, anti-peroxidase e TRAb negativos, sem alterações das provas de função hepática ou ionograma. Internada para manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico e nutrição adequada. Iniciou propiltiouracilo que cumpriu durante 2 semanas, tendo sido posteriormente admitido hipertireoidismo transitório associado à hiperemese gravídica que motivou suspensão terapêutica. Teve alta às 11 semanas de gestação, com vigilância clínica, mantendo vômitos até às 17 semanas. As provas de função tiroideia normalizaram às 19 semanas e a gravidez decorreu sem

intercorrências com parto eutócico às 40 semanas e puerpério sem complicações.

Discussão: O hipertiroidismo da hiperemese gravídica pela sua natureza transitória e habitualmente pouco agressiva geralmente não carece de terapêutica. Neste caso, a existência de bócio multinodular colocou um diagnóstico diferencial inicial de autonomização da função tiroideia/doença de Graves, o que motivou a introdução de antitiroideu de síntese.

P114. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO E GRAVIDEZ

S. Paiva¹, L. Ruas¹, D. Guelho¹, C. Moreno¹, M. São José², J.C. Campos³, P. Moura², M.J. Cunha⁴, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Obstetrícia; ³Serviço de Cirurgia B; ⁴Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE.

Introdução: O hiperaldosteronismo primário (HP) é uma entidade pouco frequente, é muito raro o seu diagnóstico na gravidez, estando apenas 20 casos descritos na literatura.

Caso clínico: Mulher de 36 anos, natural de Angola, gesta 3 para 2, referenciada à consulta de Nefrologia por HTA diagnosticada na gravidez (sem vigilância da tensão arterial prévia). Foi medicada com a-metildopa 250 mg 3 id, ácido acetilsalicílico 100 mg id, mantendo valores tensionais estáveis durante a gravidez. Às 28 semanas foi internada por ameaça de parto pré termo, tendo feito corticoterapia para maturação pulmonar. Analiticamente apresentava, nessa altura, potássio de 2,4 mmol/L, com restantes parâmetros bioquímicos dentro do normal. Sem outras intercorrências durante gravidez. Parto eutócico às 38 semanas, RN sexo feminino, 2.850 g, Apgar 9/10. Manteve HTA no puerpério e hipocaliémia grave, tendo sido pedida, após correção de valores de potássio: renina sérica: 2,9 µUI/ml (7-76), aldosterona 1.718 pg/ml (40-310), relação A/R 592 (N < 25). Fez ecografia abdominal que revelou volumosa formação nodular na suprarrenal esquerda, confirmada por TAC realizada posteriormente (nódulo com 4,3 × 2,5 cm compatível com adenoma). Restante estudo analítico normal. Submetida a suprarrenalectomia por via laparoscópica com normalização tensional e analítica (renina sérica: 14 µUI/ml, aldosterona 145 pg/ml, potássio de 4,3 mmol/L).

Discussão: A associação de hipertensão arterial e hipocaliémia grave deverá sempre colocar a hipótese de HP. Apesar de existir um hiperaldosteronismo fisiológico na gravidez, este é atenuado pela elevação da progesterona, que é um inibidor competitivo da aldosterona a nível do tubulo renal distal. Este facto pode explicar que a HTA não seja marcada durante a gravidez nos casos de HP. No entanto a terapêutica constitui um desafio dado que a espirolactona está contraindicada na gravidez face aos riscos teratogénicos.

P115. HOSPITAL DO DIVINO ESPIRITO SANTO – PONTA DELGADA. 1 ANO DE SEGUIMENTO DE GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL

I. Sousa¹, A. Forjaz Sampaio², O. Rebelo², P. Melo, J. Anselmo¹, R. Carvalho¹, C. Ponte², R. César¹

¹Serviço de Endocrinologia e Nutrição; ²Serviço de Obstetrícia. Hospital do Divino Espírito Santo. Açores.

Introdução: Com a implementação dos novos critérios de diagnóstico da Diabetes Gestacional (DG) propostos pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), adoptados pelo Relatório de Consenso sobre a Diabetes e Gravidez do Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia em 2011 e o consequente

esperado aumento na incidência desta patologia, o Hospital do Divino Espírito Santo (HDES) reorganizou o Serviço de Obstetrícia (SO) e o Serviço de Endocrinologia e Nutrição (SEN) no sentido de implementar o rápido atendimento das grávidas com DG por uma equipa multidisciplinar, médico obstetra e médico endocrinologista, enfermeiro e nutricionista.

Objetivo: O objectivo deste trabalho é avaliar 1 ano de seguimento das grávidas diagnosticadas com DG pelo médico de família ou obstetra e encaminhadas para o endocrinologista.

Métodos: Foram avaliadas todas as grávidas com DG seguidas no 2º semestre de 2012 e 1º semestre de 2013 no HDES. As variáveis analisadas foram: idade materna, obesidade e diabetes prévia à concepção, índice obstétrico, idade gestacional à data de referenciação à consulta de endocrinologia e à data do parto, antecedentes familiares com diabetes, patologias associadas na gravidez, orientação terapêutica preconizada na DG, tipo de parto e suas complicações, peso à nascença e reteste 6 semanas pós parto.

Resultados: No período em estudo houve 1.520 partos no HDES. Foram referenciadas do SO para o SEN 44 grávidas (3 com gravidez gemelar), com uma idade média de 34 anos (idade mínima de 23 anos e idade máxima de 45 anos). Das 44 grávidas 10 (22,7%) tinham obesidade previamente à concepção, 11 (25%) tinham história de abortos prévios não voluntários, 7 (15,9%) tinham história de diabetes prévia e 37 (84%) DG. O tempo médio de gestação à data da referenciação à consulta do SEN foi de 28 semanas com 3 casos no 1º trimestre. Como antecedentes familiares 7 grávidas (15,9%) referiram ter familiares em 1º grau com DM. A principal patologia associada foi a hipertensão arterial (HTA), verificada em 19 grávidas (43,2%). Em 35 (79,5%) das grávidas obteve-se o controlo do perfil glicémico apenas com modificação dos estilos de vida, dieta e actividade física, em 9 (20,5%) grávidas houve necessidade de insulino terapia. A idade gestacional média do parto foi às 38 semanas, aguardando-se à data 4 nascimentos. Registaram-se 5 partos prematuros (3 com pré-eclampsia e 1 com polihidramnios). Registou-se 1 caso de morte fetal (doente com sífilis e gemelar heterotópica). O tipo de parto foi maioritariamente cesariana (52,5%), sendo a principal causa a falha de indução. Registou-se 1 caso de reanimação, em gravidez gemelar. Com peso à nascença superior a 4 kg registaram-se 4 casos (9,1%). Quanto ao reteste, a realizar 6 semanas após o parto, verificou-se uma baixa adesão com apenas 2 casos (5%).

Conclusão: Ao fim de 1 ano de implementação de uma estratégia de rápido encaminhamento e seguimento das DG assistidas no HDES observaram-se 44 grávidas. Registaram-se 10% de fetos com macrosomia, não ocorreram casos de distócia de ombros, e registou-se HTA em 43,2% das grávidas (3 dos quais com pré-eclampsia). Registaram-se apenas 2 casos de reteste após o parto. Com 44 casos de DG referenciados em 1520 partos, deverá haver uma maior necessidade de encaminhamento e seguimento desta patologia pelo endocrinologista. Por outro lado, para melhorar a adesão ao reteste, foi implementado em 2013 um protocolo, segundo o qual é entregue à puérpera uma marcação de análises para efectuar no HDES 6 semanas após o parto.

P116. AMBIGUIDADE SEXUAL COM CARIÓTIPO 46 XY: QUE DIAGNÓSTICO?

E. Resende¹, M. Nascimento², P. Cabanas Rodríguez³, L. Castro-Feijó³, J. Barreiro Conde³

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE). ²Serviço de Pediatria. Hospital Pedro Hispano. ³Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Complexo Hospitalar e Universitário de Santiago de Compostela.

Introdução: A disgenesia gonadal 46 XY caracteriza-se pela presença de testículos com ausência ou incompleta diferenciação da masculinização da genitália externa. Pode ter várias causas:

disgenesia testicular; deficiente secreção de testosterona ou hormona antimulleriana; ausência de efeito da testosterona ou dihidrotestosterona (DHT) nos órgãos-alvo; falência na conversão de testosterona em DHT.

Caso clínico: Lactente de 6 meses, antecedentes de encefalopatia hipóxico-isquêmica com sequelas neurológicas. Referenciada à Endocrinologia Pediátrica por hipertrofia de clitóris (1,5 cm – P > 97). Palpavam-se nódulos bilateralmente nos grandes lábios, tendo feito uma ecografia que revelou “estruturas ovóides localizadas nos canais inguinais, de cerca de 8 mm, compatíveis com testículos; ausência de ovários e útero”. Foi pedido um cariótipo – 46 XY – e análises que revelaram: elevação das gonadotrofinas, prolactina em valores normais, sem elevação de 17-OH-progesterona, de delta-4-androstenediona, de DHEA-S e de 11-desoxicortisol. O quociente testosterona/DHT era de 23,8. A renina e aldosterona plasmática encontravam-se dentro dos valores de referência. Foi efetuado um estudo genómico completo, em que não se detetaram mutações no gene do SRY, no gene NR5A1 (SF1), no gene CYP17 e nos genes dos recetores de androgéneos. No gene codificante da 5-alfa-redutase tipo II (SRD5A2) encontrou-se uma mutação em heterozigotia (V89L), no entanto não considerada responsável por este fenótipo mesmo quando em homozigotia. Foi efetuada orquidectomia bilateral quando a doente apresentava um ano de idade – “testículos constituídos maioritariamente por células de Sertoli, mínima presença de células germinativas. Vasos deferentes e epidídimo com características normais.”

Discussão: Polimorfismos que levam à substituição de aminoácidos no codão 89 (V89L) do gene SRD5A2 estão relacionadas com deficiências de virilização e ocorrência de hipospádias, mas não com formas tão graves de ambiguidade sexual como a descrita nesta doente. As hipóteses de diagnóstico permanecem em aberto, e o tratamento efetuado (orquidectomia) é também um tema para discussão.

P117. PROGRAMA DE INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM OBESIDADE INFANTIL: RESULTADOS DE 1 ANO

C. Pedrosa^{1,2}, J. Mesquita¹, I. Albuquerque¹, M. Ferreira¹, J. Guimarães¹, C. Simões-Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. EPE. ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Introdução: A prevalência de obesidade em idade pediátrica constitui um sério problema de Saúde Pública, com graves consequências para a saúde e bem-estar das crianças.

Objetivo: Avaliar os resultados obtidos em crianças e adolescentes obesos, ao fim de 1 ano de participação num programa de intervenção multidisciplinar.

Métodos: A população é constituída por 61 crianças e adolescentes de ambos os sexos (27F; 34M), com sobrecarga ponderal (Percentil-IMC ≥ 85; CDC2000) e idade média de 10,1 ± 2,0 anos, participantes no programa de intervenção multidisciplinar. O programa é constituído por 3 sessões de grupo de educação para a saúde (abordagem nutricional e cognitivo-comportamental), para as crianças e pais, seguidas de reavaliação aos 6 meses e 1 ano. Procedeu-se à avaliação antropométrica (peso, altura, IMC, zscore-IMC, percentil IMC) e bioquímica. O tratamento estatístico foi realizado no programa SPSS 15.0.

Resultados: Das 61 crianças inicialmente avaliadas, 54 (88,5%) apresentavam obesidade, com IMC médio de 28,4 ± 3,8 kg/m² e zscore-IMC médio de 2,23 ± 0,28. Ainda não realizaram a reavaliação do 1º ano 20 crianças, 19 (31,1%) abandonaram o estudo, e 22 concluíram o estudo. Utilizando este subgrupo, observou-se que ao longo do estudo os parâmetros antropométricos apresentaram

melhorias significativas (p < 0,05) (tabela), com exceção do período entre os 6 meses e 1 ano. Verificou-se uma variação final do IMC de -2,1% (mín; máx: -19,6%; 6,6%) e do zscore-IMC de -10,8% (mín; máx: -34,6%; 5,2%). Ao fim de 1 ano, a prevalência de obesidade diminuiu para 50%.

	IMC (kg/m ²)	Zscore IMC (n = 22)
	Média (d.p.)	Média (d.p.)
Início do estudo	26,7 (3,2)	2,17 (0,24)
Após 3 sessões	26,0 (2,8)	2,09 (0,27)
Reavaliação 6 meses	25,8 (3,3)	1,96 (0,35)
Reavaliação 1 ano	26,1 (3,5)	1,94 (0,36)

Conclusão: Na população estudada, verifica-se uma elevada prevalência de obesidade. A intervenção nos estilos de vida, mediante participação em sessões de educação para a saúde, conduziu a uma melhoria do grau de obesidade.

P118. DOENÇA DE GRAVES EM IDADE PEDIÁTRICA: FACTORES DE PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

J. Saraiva¹, R. Cardoso², I. Dinis², L. Gomes¹, F. Carrilho¹, A. Mirante²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. CHUC. EPE. ²Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

²Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento. Hospital Pediátrico Carmona da Mota. CHUC. EPE.

Introdução: A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertiroidismo em crianças. As opções terapêuticas (ATS, cirurgia e ¹³¹I) associam-se a complicações e o tratamento deste grupo etário permanece controverso.

Objetivo: Avaliação dos aspectos de diagnóstico, tratamento e seguimento de todos os doentes com DG e ≤ 18 anos seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do HPCM de 1984 até Julho 2010.

Métodos: Análise retrospectiva utilizando o programa SPSS 20.0.

Resultados: Seguidas 35 crianças, 85,7% do género feminino, idade 11,3 ± 2,5 anos (53,3% pré-púberes). Ansiedade (60%), bócio (60%), perda ponderal (45,7%), tremor (42,9%), palpitações (34,3%) e exoftalmia (37,1%) foram as manifestações iniciais mais frequentes. Duração média da sintomatologia de 11,3 ± 2,5 meses. Analiticamente, T4L elevada em 88,9% (média 4,1 ± 1,4 ng/dL; VR 0,8-1,9), T3L em 94,4% (média 12,9 ± 5,8 pg/mL; VR 1,4-4,4), TSH frenada em 96,9%. TRAbs positivos em 91,1% (mediana 13,3 UI/L; < 1). ATPO/ATg positivos em 75,8%. Todas as crianças iniciaram tratamento médico, 68,6% com tiamazol (média 0,4 mg/kg/peso/dia) e 31,4% com propiltiouracilo (média 5,4 mg/kg/peso/dia). Sem registo de reacções adversas severas. A maioria (85,7%) iniciou terapêutica com levotiroxina, após normalização dos níveis de hormonas tiroideias, em média 3,8 ± 2,9 meses após início do ATS. Durante o seguimento: 10 (28,6%) crianças entraram em remissão após 29 ± 11,4 meses de tratamento médico; 6 (17,6%) foram submetidas a tiroidectomia e 4 (11,8%) a ¹³¹I, após 25,7 ± 15,9 meses de tratamento médico. Catorze crianças mantêm terapêutica médica há 22,3 ± 11,4 meses. No grupo submetido a terapêutica definitiva (cirurgia ou ¹³¹I) verificou-se diferença estatisticamente significativa na duração da sintomatologia (9,29 ± 7,1 vs 3,8 ± 2,0 meses, p = 0,035), nos níveis de T4L (4,7 ± 1,1 vs 3,1 ± 1,2 ng/dL, p = 0,041) e T3L (15,4 ± 3,1 vs 8,8 ± 4,9 pg/mL, p = 0,056).

Conclusão: Nesta série, o tratamento médico com ATS permaneceu a opção inicial em todos os doentes, revelando-se uma opção terapêutica válida com uma taxa de remissão de 28,6% após cerca de dois anos e meio de tratamento. O diagnóstico mais tardio

bem como os níveis de T4L e T3L iniciais estiveram associados a maior probabilidade de necessidade de tratamento definitivo.

P119. CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE NA IDADE PEDIÁTRICA: CASUÍSTICA DO COMPLEXO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

E. Resende¹, M. Nascimento², V. Pubul Nuñez³, P. Cabanas Rodríguez⁴, L. Castro-Feijó⁴, J. Barreiro Conde⁴

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE). ²Serviço de Pediatria. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. ³Serviço de Medicina Nuclear; ⁴Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Complexo Hospitalar e Universitário de Santiago de Compostela.

Introdução: A prevalência de nódulos palpáveis de tiróide em doentes com menos de 21 anos situa-se entre 0,5 e 1,8% – consideravelmente inferior à da população adulta. No entanto, o risco de malignidade é maior. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das crianças e adolescentes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiróide (CDT) no Complexo Hospitalar e Universitário de Santiago de Compostela (CHUS).

Métodos: Estudo retrospectivo dos casos de CDT com idade ao diagnóstico inferior a 21 anos, entre 1992 e 2013, no CHUS.

Resultados: Foram encontrados 19 casos de CDT, 17 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Apenas um caso foi diagnosticado numa idade inferior a 10 anos, sendo que 67% dos casos foram diagnosticados na faixa etária dos 15 aos 20 anos. Uma doente tinha antecedentes de irradiação cervical, e em nenhum dos casos havia história familiar relevante. Em duas doentes havia história de terapêutica anterior com hormona de crescimento (HC). A histologia dos CDT foi papilar em 18 casos (44% com metastização ganglionar ao diagnóstico); apenas num caso carcinoma folicular. Todos os doentes foram submetidos a uma primeira terapêutica com 131-Iodo, com uma atividade média de 3.385 MBq. Em 7 casos foi necessária mais do que uma terapêutica com 131-Iodo e em 6 casos houve uma reintervenção cirúrgica. O tempo médio de seguimento foi de 13,5 anos. Atualmente 10 doentes são considerados livres de doença, em 7 há doença persistente e em 2 casos houve perda de seguimento no CHUS.

Conclusão: De salientar que nas duas doentes submetidas a tratamento com HC foi feito um estudo imunohistoquímico dos seus carcinomas, sendo que ambos mostraram positividade para recetores de HC. A grande maioria dos doentes foi diagnosticada na adolescência, com uma percentagem significativa de metastização ganglionar, o que está de acordo com a literatura.

P120. INDUÇÃO PUBERTÁRIA EM RAPAZES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA: APRESENTAÇÃO DE 4 CASOS CLÍNICOS

M. da Silva Vieira, J. Simões Pereira, D. Macedo, P. Marques, M.C. Pereira

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: O atraso pubertário é uma complicação endocrinológica nas crianças submetidas a quimioterapia (QT). Apresentam-se 4 casos de rapazes que realizaram indução pubertária (IP) no contexto pós-QT.

Casos clínicos: Caso 1. Bebê de 20 dias com Leucemia Mielóide Aguda (LMA), submetido a QT (daunorrubicina, citarabina, idarubicina, etoposido, metotrexato) e a alotransplante de medula óssea (AMO). Aos 10a [idade cronológica (IC)] apresentava idade óssea (IO) de 9a, estatura 146,6 cm [estatura-alvo-familiar (EAF):

177 cm], Tanner A1/P2/G1, volume testicular (VT) 2 mL. Iniciou IP com enantato de testosterona (ET) 125 mg/mês. Atualmente, IC 15a e IO 18a, estatura 176,8 cm, Tanner A5/G4/P5, VT 12 ml, sob ET 250 mg/bimensal. Caso 2. Menino de 11a, submetido a QT (citarabina, etoposido, asparaginase) e AMO por LMA. Iniciou ET 125 mg/bimensal com IC 13a e IO 11a, estatura 155,4 cm (EAF:171 cm), Tanner A1/P1/G2, VT 5 ml. Atualmente, com IC 17a e IO 16a, Tanner A5/G4/P4, VT 10 ml, estatura 174 cm, sob ET 250 mg de 6/6 semanas. Caso 3. Menino de 8a, LMA, realizou QT semelhante a 1. e AMO. Iniciou ET 125 mg/bimensal com IC 13a e IO 12a, estatura 151,2 cm (EAF: 168,5 cm), Tanner A2/P2/G2, VT 5 ml. Fez terapêutica 2a, dose final de ET igual à inicial, Tanner A5/G5/P5, VT 15 ml e estatura 170,9 cm. Caso 4. Menino de 2a, submetido a QT (vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, adriamicina) por Linfoma não-Hodgkin. Iniciou IP com ET, 125 mg/mês, com IC 14a e IO 12a, estatura 146,6 cm (EAF: 166 cm), Tanner A2/P3/G1, VT 6 mL. Fez terapêutica 5a, dose final de ET 250 mg de 3/3 semanas. Fez Letrozole 2,5 mg/dia, 3a. Atingiu estatura 164 cm, IO 18a, Tanner A5/G4/P5 e VT 25 mL.

Discussão: É obrigatório vigiar o desenvolvimento pubertário em crianças submetidas a QT, pela frequente destruição total/parcial das gónadas, que os impedirá de adquirir a maturidade sexual. Necessitam de terapêutica com androgénios (monoterapia/associação com inibidores da aromatase), sendo a estatura e grau de maturidade cartilágnea variáveis a considerar no ajuste de dose.

P121. VITAMINA D E QUALIDADE ÓSSEA NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA E DE HOMENS ADULTOS

M.R. Mascarenhas¹⁻⁴, A.P. Barbosa²⁻⁴, A. Gonçalves⁴, V. Simões²⁻⁴, D.S. Pinto³, D. Hans⁵, J. Monteiro⁴, M. Bicho², I. do Carmo⁴

¹Endocrinologia e Doenças do Metabolismo. ²Instituto de Saúde Ambiental (Centro de Metabolismo e Endocrinologia, Laboratório de Genética) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. ³CEDML-Clinica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Unidade de Osteoporose). ⁴Consulta de Osteoporose Fracturária do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e do Serviço de Ortopedia do Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE; Lisboa, Portugal. ⁵Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suíça.

Introdução: A vitamina D e a DMO diminuem progressivamente com o envelhecimento. As concentrações baixas da vitamina D associam-se a aumento do número de quedas e de fracturas osteoporóticas. As relações entre a microarquitatura óssea com a vitamina D e a PTH são relativamente desconhecidas. O TBS (“trabecular bone score”) é calculada análise das variações cinza de exames DXA, com recurso ao método variograma (determina a textura da microarquitatura óssea).

Objetivo: Relacionar a qualidade óssea de L₁-L₄, avaliada por TBS, e os níveis da vitamina D e da PTH intacta (PTHi) em adultos.

Métodos: Em 94 indivíduos adultos portugueses normais [51 mulheres na pós-menopausa (66,3 ± 8,8 anos) e 43 homens (63,6 ± 11,2 anos)] avaliou-se a DMO em L₁-L₄ (g/cm²) por DXA. O TBS de L₁-L₄ foi obtido a partir de cada exame DXA da mesma região (TBS insight software). Colheitas de sangue foram efectuadas para medição dos níveis sanguíneos de 25(OH)D₃ (ng/ml) e da PTHi (pg/ml). Testes estatísticos adequados foram usados (Significância: p < 0,05).

Resultados: As médias (± DP) obtidas em homens: TBS L₁-L₄ = 1,3090 (± 0,1), DMO L₁-L₄ = 1,032 (± 0,2), 25 (OH)D₃ = 22,7 (± 8,7) e em mulheres: TBS L₁-L₄ = 1,3219 (± 0,1), DMO L₁-L₄ = 0,928 (± 0,2), 25 (OH)D₃ = 22,4 (± 8,8). A DMO L₁-L₄ não se relacionou significativamente com a PTHi nem com a 25 (OH)D₃.

Relações entre o TBS e outros parâmetros

TBS L1 - L4 vs	Mulheres		Homens	
	cc	P	cc	P
Idade	-0,5813	0	0,0171	NS
PTHi	-0,2048	NS	-0,1439	NS
25(OH)D ₃	0,3256	0,0197	0,341	0,0271

Conclusão: A vitamina D₃ pode interferir na qualidade óssea (TBS), pois em homens e mulheres na pós-menopausa os níveis sanguíneos baixos de 25(OH)D₃ associam-se a parâmetros mais reduzidos do TBS em L₁-L₄ (pior qualidade óssea), sendo possível que a PTHi tenha acção negativa na qualidade do osso. A investigação na osteomalacia e estudos em grupos com maior número de indivíduos são necessários para validar a microarquitetura óssea por TBS.

P122. TUMORES CASTANHOS OU METÁSTASES DE CARCINOMA DAS PARATIRÓIDES

G. Rocha¹, C. Soares², A. Póvoa², D. Saraiva-Santos³, A. Costa³, M.J. Oliveira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Cirurgia Geral;

³Serviço de Ortopedia do CHVNG/E.

Introdução: A osteíte fibrosa quística da qual fazem parte os tumores castanhos do osso é uma complicação rara do hiperparatiroidismo surgindo em menos de 5% dos casos e geralmente num contexto de PTH elevada como acontece nos carcinomas da paratiroide.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de uma mulher de 61 anos com história de várias fracturas patológicas e múltiplas lesões líticas ósseas na cintigrafia. A doente tinha um hiperparatiroidismo primário com PTH muito elevada (706 pg/ml), cálcio total normal (9,3 mg/dl), uma insuficiência renal crónica – clearance de creatinina de 40 ml/min e um défice grave de vitamina D. A investigação das paratiroides revelou a presença de nódulo na paratiroide inferior direita. Após cirurgia, o exame anatomo-patológico relatou “imagem inequívoca de evasão vascular por células proliferativas”. A PTH desceu após cirurgia para um valor próximo do normal. Durante o seguimento os valores de PTH voltaram para os níveis elevados pré-cirúrgicos e os exames imagiológicos revelaram lesões líticas exuberantes dispersas pelo esqueleto axial, membros e crânio. Perante dúvida da natureza das lesões (metástases ósseas/tumores castanhos) realizou-se biópsia óssea que diagnosticou tumor castanho. Após reposição de vitamina D e cálcio os níveis de PTH aproximaram-se do normal.

Discussão: Este caso demonstra a dificuldade no diagnóstico de lesões ósseas associadas a um hiperparatiroidismo grave, défice de vitamina D e insuficiência renal crónica.

P123. MUTAÇÃO NO GENE DO RECEPTOR SENSÍVEL AO CÁLCIO (CaSR) NUMA FAMÍLIA COM HIPERCALCÉMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR E HIPERPARATIROIDISMO SEVERO NEONATAL

A.R. Caldas¹, A. Giestas¹, F. Borges¹, T. Borges², M.J. Oliveira², M.H. Cardoso¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Departamento da Criança e Adolescência. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: As mutações inactivadoras do receptor sensível ao cálcio (CaSR) podem causar hipocalcémia hipocalciúrica familiar – HHF – (heterozigotia) ou hiperparatiroidismo severo neonatal – HSN – (homozigotia ou heterozigotia composta). O HSN é clinicamente mais grave, podendo mesmo tornar-se fatal. Descrevemos um caso

de um recém-nascido do sexo masculino diagnosticado com HSN e dos seus progenitores portadores da mutação em heterozigotia.

Caso clínico: Recém-nascido do sexo masculino, nascido às 40 semanas de gestação após gravidez sem intercorrências. Reinternamento ao 5º dia de vida por hipotonia generalizada, arreflexia e recusa alimentar. Do estudo efectuado: cálcio total 6,45 mmol/L (VR: 2,2-2,55), paratormona (PTH) 463 pg/mL (VR: 15-65), fósforo 1,6 mmol/L (VR: 0,87-1,45). Realizou paratiroidectomiasubtotal (três glândulas) ao 27º dia de vida, com melhoria clínica significativa. Histologia a mostrar hiperplasia das paratiroides. Manteve níveis elevados de cálcio e PTH, pelo que aos 7 anos realizou totalização da paratiroidectomia. Desde então com hipoparatiroidismo iatrogénico com necessidade de terapêutica crónica com cálcio e vitamina D. Desde então tem apresentado níveis de cálcio sérico no limite inferior da normalidade e teve um episódio de hipocalcemia grave com crise convulsiva. Posteriormente, o estudo genético confirmou a presença de mutação em homozigotia no exão 3 do gene CaSR (causadora de HSN) e a mesma mutação em heterozigotia nos pais. Avô e bisavô maternos com hipercalcémias crónicas assintomáticas. A mãe é seguida na consulta de Endocrinologia desde os 43 anos por hipercalcémia persistente assintomática (cálcio total 2,7-2,8 mmol/L), compatível com hipercalcémia hipocalciúrica familiar (em concordância com o estudo genético).

Discussão: A mutação do CaSR em homozigotia pode originar casos de hipercalcémia grave e potencialmente fatal nos primeiros dias de vida do recém-nascido se não houver um elevado índice de suspeição e abordagem cirúrgica precoce. Apesar de realizada tardiamente, a identificação desta mutação no gene do CaSR permitiu documentar a causa da hipercalcémia nesta família.

P124. HIPOPARATIROIDISMO APÓS TIROIDECTOMIA TOTAL: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 219 CASOS

A.R. Caldas¹, A. Couto Carvalho¹, S. Garrido¹, T. Pereira¹, M. Almeida Ferreira¹, A.M. Silva¹, S. Teixeira¹, A. Giestas¹, C. Amaral¹, C. Freitas¹, J. Vilaverde¹, M. da Costa², A. Canha², I. Novais², V. Valente², J. Polónia², F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Cirurgia 2. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O hipoparatiroidismo é uma complicação frequente após tiroidectomia total (TT). Apesar de frequente, o hipoparatiroidismo pós-cirúrgico precoce (HPP) raramente evolui para permanente (HP) com necessidade de terapêutica definitiva.

Métodos e objetivo: Avaliamos retrospectivamente 219 mulheres (média 54 ± 14,1 anos; mín. 19, máx. 83) submetidas a TT no nosso hospital entre Janeiro 2010 e Dezembro 2012. Analisamos o diagnóstico e o perfil analítico pré-cirúrgicos, a evolução da calcemia pós-operatória, o relato histológico e a necessidade de suplementação após 6 meses. Consideramos HPP se hipocalcemia ou sinais/sintomas sugestivos de hipocalcemia nas 72h após TT; consideramos HP se hipocalcemia persistente e/ou necessidade de suplementação com cálcio 6 meses após TT; e hipoparatiroidismo transitório (HT) aqueles HPP que não evoluíram para HP. O objectivo deste estudo foi avaliar a incidência do HPP, HT e HP pós-cirúrgicos.

Resultados: Das 219 doentes, 61,2% (n = 134) realizaram TT por bócio nodular (BN), 26,5% (n = 58) por suspeita de malignidade, 9,6% (n = 21) por BN tóxico e 2,7% (n = 6) por doença de Graves (DG). A incidência global de HPP foi 59,8% (n = 131). Não encontramos relação significativa entre a sua ocorrência e o diagnóstico tiroideu, o cálcio total pré-operatório e a presença de paratiroides na histologia. A incidência de HP foi 4,1% (n = 9) e significativamente superior nos doentes com DG (33,3% vs 3,4%). O cálcio pré-operatório foi significativamente inferior nos doentes que desenvolveram HP (2,28 vs 2,39 mmol/L, p = 0,026). Os valores de cálcio ionizado à data

da alta foram significativamente inferiores nos doentes com HP relativamente aos doentes com HT (1,02 vs 1,09 mmol/L, $p = 0,016$).

Conclusão: O HPP é uma complicação frequente após TT, mas o HP ocorre em menos de 5%. Esta complicação parece ser mais frequente na doença de Graves e em doentes com cálcio pré-operatório mais baixo. Os valores de cálcio pós-operatórios imediatos parecem prever HP.

P125. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO: AUMENTO DO RISCO NEOPLÁSICO?

H. Vitorino, R. Reis, M.Z. Veiga, A. Mello e Silva

Hospital de Egas Moniz.

Introdução: Atualmente, existe evidência sustentada sobre a relação entre hipercalcémia prolongada [eventualmente níveis elevados de paratormona (PTH)] e o aumento no risco de cancro da mama, cancro da próstata, e em menor escala cancro do cólon e cancro renal.

Caso clínico: Mulher, 67 anos, internada por obstipação com um mês de evolução e dor abdominal difusa. Antecedentes de Hipertensão arterial, Diabetes mellitus tipo 2, Depressão Major. Medicação: metformina, sitagliptina e ramipril. À observação: caquexia, apática com humor depressivo, normotensa. Nódulo no quadrante superior externo da mama esquerda com repuxamento da pele, duro, não aderente aos planos profundos, indolor. Auscultação cardio-pulmonar sem alterações. Abdómen muito distendido com timpanismo nos flancos e maciez no hipogastro, doloroso à palpação, sem reacção peritoneal. Edema simétrico de ambas pernas. Analiticamente: albumina 2,4 g/dL, potássio 3,1 mmol/L, cálcio corrigido 12,5 mg/dL, fósforo 2,5 mg/dL, creatinina 0,68 mg/dL. Radiografia abdominal: Marcada distensão cólica, níveis hidroaéreos. Ecografia abdominal: globo vesical, litíase renal, etasiapielocalicial bilateral, espessamento parietal da bexiga. TC abdominal: distensão cólica marcada com e extenso fecaloma do recto e cólon esquerdo, volumoso globo vesical. Exames do internamento: PTHi 133,2 pg/mL, calciúria 528 mg/24h, doseamento de 1,25-dihidroxicolecalciferol normal, compatíveis com Hiperparatiroidismo primário (HPTP). Densitometria (corpo inteiro): Tscore de -4,2 (osteoporose). Cintigrafia paratiroides e tiroide: tecido paratiroide hiperfuncionante abaixo do polo inferior esquerdo da glândula tiroideia. Biópsia da mama: carcinoma ductal invasivo, sem metástases. Feita correção da calcémia, mas difícil resolução do quadro abdominal. A apresentação clínica mais comum (80% dos casos) do HPTP é a hipercalcémia assintomática.

Discussão: Este resumo pretende demonstrar um caso grave de HPTP e das complicações decorrentes da hipercalcémia mantida (osteoporose, litíase renal, sintomas gastrointestinais, neuropsiquiátricos e possivelmente neoplasia da mama). Os autores chamam a atenção para o facto de que a identificação precoce desta patologia poderia ter alterado o curso da mesma nesta doente.

P126. A IMPORTÂNCIA DA CITOLOGIA ASPIRATIVA NO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO OCULTO – QUANDO TODOS OS EXAMES MORFOLÓGICOS E FUNCIONAIS DE IMAGEM FALHAM...

C. Lalande, E. Piloto, E. Lacerda Nobre, M. Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia. Hospital Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma situação clínica frequente, sendo a cirurgia a única terapêutica curativa. Por vezes, apesar do diagnóstico bioquímico de HPTP, a

localização da lesão responsável, torna-se um desafio, e segundo a literatura cerca de 14% dos casos apresentam localização ectópica. Descreve-se um caso clínico de HPTP oculto, em que a citologia aspirativa foi decisiva para o êxito da terapêutica da doente.

Caso clínico: Doente de 43 anos, com diagnóstico de hiperparatiroidismo primário há cerca de dois anos (Ca: 11,9 mg/dl; PO4-2,4 mg/dl; PTHi 217 pg/mL). Osteoporose grave (T score coluna -2,7 e colo fémur: -3,0) elitiase renal. A avaliação imagiológica mostrou: RM cervical: sem imagens nodulares com comportamento de sinal a favor de adenoma das paratíroides; descreve-se nódulo da tiroideia no lobo esquerdo com 12 x 10 mm, já descrito em ecografia cervical. Fez Sestamibi: Sem evidência de tecido hiperfuncionante. Na impossibilidade de localizar a lesão responsável pelo quadro de HPTP optou-se por pedir uma CBA ecoguiada do nódulo da tiroideia, com análises histoquímica para PTHi. – amostra constituída por células epiteliais e histiócitos; e positividade para algumas células pela PTH. A doente foi submetida a lobectomia esquerda, com identificação histológica pós operatória de adenoma de células principais da paratíroide (PTH +; Ki 67 inferior a 5%) com normalização dos níveis de PTHi e Cálcio (Ca 9,1 mg/dL; PTH 34,1 pg/mL), que mantém.

Discussão: Nos doentes com HPTP, a localização da paratiroideia aumentada nem sempre é possível, havendo um atraso, muitas vezes, da terapêutica curativa, com agravamento das lesões de órgão alvo. Descreve-se um caso que chama a atenção para a CBA com análise histoquímica, como método adicional, que nos pode ajudar nestes doentes.

P127. OSTEOPOROSE NO ADULTO JOVEM SECUNDÁRIA A DOENÇA ONCOLÓGICA ADQUIRIDA NA INFÂNCIA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

J. Simões Pereira¹, M. da Silva Vieira¹, A. Teixeira², M.C. Pereira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Pediatria. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE.

Introdução: As crianças submetidas a tratamentos por neoplasia podem manifestar diversas endocrinopatias a longo-prazo. Algumas poderão afectar o tecido ósseo permanentemente.

Caso clínico: Homem, 25 anos, com diagnóstico de Rabdomyosarcoma do seio maxilar direito aos 5. Submetido a quimioterapia (QT) – metotrexato + prednisolona intratecais e vincristina + actinomicina + ifosfamida intravenosas – e Radioterapia (RT) cervical+submaxilar (60 Gy). Aos 12 anos, referenciado à consulta de Endocrinologia de Reabilitação. Analiticamente: IGF₁ 102 ng/ml (< p3); TSH 7,4 mUI/ml (0.3-4.2); T3 120 ng/dl (80-200); FT 40,8 ng/dl (0,9-1,7). Iniciou terapêutica com levotiroxina 50 µg/dia. Eixos gonádico e adrenal normais. Prova de hipoglicemia insulínica reveladora de insuficiência parcial da Hormona do Crescimento (HC). Auxologicamente: estatura 139 cm (p10); velocidade de crescimento (VC) p90; Tanner P2/G2; volume testicular (VT) 5 ml; e idade óssea 9 anos. De acordo com os critérios vigentes na altura, sem indicação para terapêutica com HC. Não realizou o surto pubertário e, a partir dos 14 anos, a VC manteve-se no p3 (-2SD). Aos 13 anos, apresentava P3/G3 e VT 15 ml; aos 17 anos atingiu P5/G5 e VT 25 ml. Aos 18, realizou osteodensitometria: T-score coluna lombar (CL) -3,1 e colo do fémur (CF) -1,9; iniciou cálcio e colecalciferol, sem melhoria. Com 21 anos, apresentava LH 1,7 mUI/ml (> 8), FSH 2,0 mUI/ml (> 10), testosterona total 324,8 ng/dl (160-730), testosterona livre 10,2 ng/dl (9-27) e dihidrotestosterona 253 ng/dl (300-850), pelo que iniciou terapêutica com enantato de testosterona 250 mg/mês. Apesar da reposição correcta e da prática adequada de desporto, apresentava, passados dois anos, T-score CL -3,8 e CF -2,1. Como continuava com IGF₁ 79 ng/ml (< p3), optou-se por iniciar terapêutica com somatropina. Aos 25 (idade actual), apresenta T-score CL -3,6 e C -2,3.

Discussão: Eliminada a maiorias causas de osteoporose, resta-nos apenas a insuficiência de somatotropina. Este caso ilustra a sua importância para o bom desenvolvimento do tecido ósseo. Nos sobreviventes de doença oncológica, temos a obrigação de efectuar a substituição da somatotropina – ainda que não apresentem baixa estatura – pelos efeitos tardios no esqueleto.

P128. SARCOPENIA: UMA REALIDADE EM DOENTES INFECTADOS PELO VIH-1 SOB TERAPÊUTICA ANTIRETROVÍRICA COMBINADA NO SÉCULO XXI?

J. Oliveira^{1,4,6}, E. Lau^{1,4,6}, A.C. Santos^{2,6}, R. Serrão^{3,4,6}, F. Correia^{1,4,5}, A. Sarmento^{3,4,6}, D. Carvalho^{1,4,6}, P. Freitas^{1,4,6}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública.

³Serviço de Doenças Infecciosas. ⁴Centro Hospitalar de São João.

⁵Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. ⁶Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: Os doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) sob terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc) podem desenvolver complicações prematuramente relacionadas com o envelhecimento, nomeadamente diminuição da massa magra, designada sarcopenia quando grave. A sarcopenia aumenta o risco de declínio funcional, comorbilidades e mortalidade.

Objetivo: Avaliar a presença de sarcopenia numa população de doentes infectados com VIH-1.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de 163 doentes com infecção VIH-1 sob TARc. A sarcopenia foi definida quando índice de massa não gorda [massa não gorda (kg)/estatura²] por bioimpedância eléctrica foi < 17,4 Kg/m² (homens) e < 15,0 (mulheres).

Resultados: Avaliámos 103 (63,2%) homens e 60 (36,8%) mulheres, com uma média de idade de 47,4 (dp 11,3) anos, duração da doença de 8,0 (dp 3,9) anos, duração da TARc de 6,8 (dp 3,9) anos; com IMC de 24,8 (dp 4,1) Kg/m², perímetro da cintura 90,8 (dp 11,0) cm. Em relação a hábitos tabágicos, 71 (43,8%) eram não fumadores, 63 (38,9%) fumadores e 28 (17,3%) ex-fumadores. Encontrámos sarcopenia em apenas 1 (0,6%) doente.

Conclusão: Nesta amostra a prevalência de sarcopenia foi inferior à encontrada noutros estudos, o que poderá estar relacionado com a idade mais jovem da amostra, que indirectamente permite uma maior capacidade de mobilidade. A actividade física será um parâmetro a avaliar em futuros estudos. Outra possibilidade para explicar esta prevalência mais baixa é a utilização de uma equação que considera apenas a massa não gorda total sobre o quadrado da estatura e não a massa magra apendicular.

P129. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

J. Silva, M. Marcelino, A. Lopes, C. Lopes, S. André, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia; Serviço de Cirurgia Geral; Serviço de Anatomia Patológica. HFAR.

Introdução: Deve suspeitar-se de carcinoma da paratiróide perante uma hipercalcémia severa (> 14 mg/dL) e níveis de PTHi muito elevados (3 a 10 vezes acima da referência). Complicações como nefrolitíase, insuficiência renal e manifestações ósseas metabólicas estão frequentemente presentes.

Caso clínico: Mulher de 78 anos com antecedentes de litíase renal, referenciada à consulta de Endocrinologia por hipercalcémia (Cálcio total 12,0 mg/dL (8,5-10,1)). Sem alterações relevantes ao exame objectivo. Analiticamente apresentava fósforo 2,1 mg/dL (2,5-4,9), PTHi 1.724 pg/mL (12-65), creatinina 1,2 mg/dL (TFG 34 mL/

min) e ecografia cervical sugestiva de adenoma da paratiróide, 25 × 17 × 12 mm, no pólo inferior direito. Prescreveu-se reforço hídrico e furosemida. Compareceu na consulta após 2 meses com agravamento da hipercalcémia (14,6 mg/dL) e PTHi > 2.500 pg/mL. Cintigrafia das paratiróides: volumoso adenoma da glândula paratiróideia inferior direita; Osteodensitometria Óssea: osteoporose central e trabecular (coluna lombar Tscore -4,1; cólio do fémur -4,0; extremidade distal rádio -5,5); Decide-se internar para correcção da hipercalcémia com bifosfonato referenciado para paratiróidectomia inferior direita. Pós-operatório complicado com hipocalcémia sugestiva de hungry-bones syndrome. Exame histológico sugestivo de adenoma da paratiróide. Uma semana após alta deu entrada no SU por edema da articulação tibio-társica esquerda, compatível com pseudo-gota cálcica. Após 6 meses encontra-se assintomática, ainda medicada com carbonato de cálcio e calcitriol. Níveis de cálcio e PTHi normais (6 pg/ml).

Discussão: As principais causas de hiperparatiroidismo primário são: adenoma funcionante da paratiróide (80-90%), hiperplasia (6%) e carcinoma da paratiróide (0,5-1%). As manifestações clínicas são muito idênticas, sendo no carcinoma mais exuberantes. Apesar do diagnóstico de malignidade poder ser confirmado histologicamente, existe uma elevada prevalência de falsos negativos por não existirem características histológicas patognomónicas de carcinoma. O seguimento com evidência de recidiva local ou metástases à distância é frequentemente o que permite um diagnóstico definitivo.

P130. HIPOCALCEMIA FAMILIAR POR PSEUDOHIPARATIROIDISMO TIPO 1B

J. Oliveira, P. Freitas, D. Carvalho

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: O pseudohiparatiroidismo (PHP) engloba um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por resistência dos órgãos alvo à ação da paratormona (PTHi). O PHP tipo 1b (PHP1b) consiste numa resistência à PTHi a nível do túbulo renal, associando-se por vezes a resistência à ação da hormona tireotrófica (TSH), geralmente na ausência de características de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA).

Caso clínico: Homem, 64 anos, enviado a consulta de Endocrinologia em 2000 por hipocalcémia. Terceiro de 8 irmãos, filho de pais não consanguíneos. História de AVC aos 50 anos, perturbação de ansiedade, HTA e dislipidemia. Queixas de artralguas, contracturas musculares e parestesias. Ao exame físico constatada baixa estatura e sobrepeso (estatura 1,60 m; peso 76 kg), face arredondada, sem braquidactilia ou calcificações subcutâneas. O estudo analítico confirmou hipocalcémia (cálcio ionizado 0,9 mmol/L) e hiperfosfatemia (5,7 mg/dL) na presença de PTHi elevada (287,3 pg/mL), calciúria normal e fosfatúria baixa, com função renal normal. Função tiroideia sem alterações. Imagiologicamente apresentava osteofitose a nível da coluna cervical, dorsal e lombar com calcificação do ligamento cervical posterior. Ecografia renal com litíase bilateral e TC cerebral a mostrar calcificações dos núcleos da base, e cerebelo bilateralmente. Cinco dos seus irmãos (a residir fora do país) terão alterações analíticas semelhantes. Outro, falecido aos 42 anos por neoplasia cerebral, tem estudo analítico realizado no nosso hospital que mostra igualmente hipocalcémia (cálcio ionizado 0,51 mmol/L) e hiperfosfatemia (6,1 mg/dL). O estudo genético do nosso doente revelou padrão anormal de metilação do exão A/B do gene GNAS1 resultante de microdeleção em heterozigotia na região STX16, causa de pseudohiparatiroidismo tipo 1b, autossómico dominante.

Conclusão: O PHP1b é um distúrbio pouco frequente cuja suspeita clínica deve ser considerada perante quadro de hipocalcemia, hiperfosfatemia e elevação da PTHi, sobretudo na ausência de achados físicos compatíveis com OHA. A forma familiar autossômica dominante é relativamente rara, sendo a maioria dos casos esporádicos, e o seu reconhecimento pode permitir o diagnóstico e tratamento mais precoce da patologia em outros membros da família.

P131. ANÁLISE DO PREÇO IMPUTADO AO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE POR EPISÓDIO DE URGÊNCIA POR HIPOGLICEMIA OU INTERNAMENTO NA SEQUÊNCIA DE UM EPISÓDIO DE HIPOGLICEMIA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS

C. Esteves, C. Neves, R. Baldaia, J.J. Sá, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Urgência. Centro Hospitalar São João.

Introdução: A epidemiologia e os custos associados à hipoglicemia enquanto complicação do tratamento da diabetes mellitus são temas de difícil abordagem na investigação clínica. Há uma grande dificuldade na determinação da incidência dos episódios, assim como no cálculo dos custos reais. Há poucos estudos em Portugal sobre esta temática.

Métodos: Foram recolhidos os episódios de hipoglicemia observados no Serviço de Urgência Polivalente (SU) de um hospital central entre 1 de janeiro e 31 de março de 2010, e registados dados demográficos dos doentes, o destino após a alta e o GDH associado ao internamento. Foi efetuado o cálculo do preço imputado ao Serviço Nacional de Saúde por episódio.

Resultados: Foram identificados 61 episódios de hipoglicemia observados no SU, dos quais 19 foram internados, a maioria (n 18) diabéticos tipo 2. Destes, doze (66,6%) estavam medicados com antidiabéticos orais – dos quais 10 com sulfonilureias – e 9 (50%) com insulina. Dos 19 doentes internados, foi efetuada faturação como tal em apenas 17, sendo que os restantes 2 foram faturados como episódios de urgência. O preço total dos episódios de urgência foi de 6.321€. Relativamente aos internamentos efetuados, o preço (média \pm desvio padrão) faturado ao SNS foi de 3.552,0€ \pm 2.453,15€ (total 60.384,9€). É de notar que apenas 6 episódios envolveram internamento exclusivamente em relação com a hipoglicemia. Discussão: Cerca de um terço dos doentes observados no SU por hipoglicemia foram internados, mas a exclusão dos casos que apresentavam outras comorbilidades que careciam de internamento revelou que o número de episódios cujo motivo de internamento foi unicamente a hipoglicemia para 10% dos casos observados.

Conclusão: A hipoglicemia é uma complicação aguda do tratamento da diabetes com elevados custos pessoais para o indivíduo e família, e financeiros para a sociedade. Porém, o cálculo de custos financeiros associados deverá ter em consideração outros motivos de internamento.

P132. CARACTERIZAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE OBSERVADOS POR UMA UNIDADE DA VMER DE UM HOSPITAL CENTRAL

C. Esteves, C. Neves, R. Baldaia, J.J. Sá, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Urgência. Centro Hospitalar São João.

Introdução: A hipoglicemia é uma das principais limitações ao bom controlo da diabetes mellitus. Em Portugal, há poucos estudos

sobre a prevalência e caracterização dos episódios de hipoglicemia em contexto de emergência pré-hospitalar.

Métodos: Foram recolhidos os episódios de hipoglicemia observados pela unidade da VMER de um hospital central e registados os dados demográficos dos doentes e a medicação utilizada.

Resultados: Foram registados 37 episódios de hipoglicemia, dois dos quais no mesmo indivíduo com intervalo de 6 dias. Dezassete episódios (45,9%) envolveram transporte para o Serviço de Urgência, catorze dos quais envolviam diabéticos tipo 2, e 13 episódios ocorreram durante o período da noite. A média da Escala de Coma de Glasgow à chegada foi de $8,0 \pm 4,71$ e a da primeira glicemia capilar registada foi de $32,0 \pm 14,96$ mg/dL. A média de idades dos doentes observados foi de $60,7 \pm 18,36$ anos (mínimo 27 anos; máximo 84 anos), dez (27,8%) eram homens (média de idades $62,1 \pm 20,06$ anos) e 26 (72,2%) eram mulheres (média de idades $60,2 \pm 18,06$ anos). Relativamente ao tipo de diabetes, dos 31 doentes com informação disponível, 11 (35,5%) eram diabéticos tipo 1 (4 homens e 7 mulheres) e 20 (64,5%) diabéticos tipo 2 (6 homens e 14 mulheres). Dos doentes com informação disponível, 21 (65,6%) estavam medicados com insulina, 6 (18,8%) apenas com antidiabéticos orais e 5 (15,6%) com terapêutica de associação. Dos 11 doentes medicados com antidiabéticos orais, seis (54,5%) estavam medicados com sulfonilureias.

Conclusão: A hipoglicemia grave é uma causa frequente de chamada de emergência médica pré-hospitalar e afeta indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 assim como diabetes mellitus tipo 1, de todos os escalões etários. Menos de metade dos casos envolvem transporte para o Serviço de Urgência, sendo mais frequente a alta no local em diabéticos tipo 1.

P133. DOENÇA DE HIRATA: UMA FORMA RARA DE HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÉMICA

L. Cardoso¹, D. Rodrigues^{1,2}, D. Church³, M. Alves^{1,2}, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, R. Dantas¹, N. Vicente¹, R.K. Semple⁴, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE (SEDM-CHUC).

²Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

³Department of Clinical Biochemistry; ⁴Metabolic Research Laboratories. Institute of Metabolic Science. University of Cambridge. Addenbrooke's Hospital. Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust. Reino Unido.

Introdução: A síndrome de auto-imunidade anti-insulina (SAAI), ou doença de Hirata, é uma causa rara de hipoglicemia em indivíduos sem exposição prévia à insulina.

Caso clínico: Mulher de 56 anos, caucasiana, referenciada ao SEDM-CHUC por sintomas de hipoglicemia, melhorados com ingestão de glicose, desde há 20 meses. Tinha antecedentes pessoais de tiroidite auto-imune, asma e deficiência de factor XI. À admissão não tomava qualquer medicação. Previamente realizou: agomelatina, fluticasona/salmeterol, naproxeno, ácido acetilsalicílico e lorazepam. A prova de jejum prolongado foi negativa. A prova de tolerância oral à glicose (PTGO) foi interrompida às 4 horas por hipoglicemia (39 mg/dL). O pico de insulinemia na PTGO-120' foi 5.170 pmol/L (Perkin Elmer Auto DELFIA®), com uma recuperação de 23% (> 70%), após precipitação em polietilenoglicol. Os anticorpos anti-insulina estavam marcadamente elevados: 600 U/mL (RiaRSR® IAA). Estudos cromatográficos mostraram imunorreatividade para insulina de alto peso molecular, sugerindo presença de complexos insulina-anticorpo. A tipagem HLA revelou DRB1*04:04, DRB1*13, DQB1*04:02/DQB*06:03, DQA1*01:03/DQA1*03:01, podendo o primeiro e o último haplótipos associar-se à SAAI. Verificou-se

melhoria clínica após a instituição de pulsos de 1 g/dia de metilprednisolona durante 2 dias a cada 4 semanas.

Discussão: A doença de Hirata caracteriza-se por hipoglicemia pós-prandial e elevados títulos de anticorpos anti-insulina, podendo ou não ser patogênicos, conforme estabeleçam ou não complexos insulina-anticorpo. Estão descritos aproximadamente 4 centenas de casos, 90% dos quais no Japão. Associa-se a patologias auto-imunes, particularmente doença de Graves, e exposição a fármacos contendo grupos sulfidril. A remissão espontânea ocorre em até 80% dos casos, porém doentes com sintomas graves e/ou prolongados poderão beneficiar de corticoterapia. A doença de Hirata deve ser considerada na avaliação dos doentes com hipoglicemia hiperinsulinêmica e anticorpos anti-insulina positivos. A presença ou não de complexos insulina-anticorpo poderá influenciar a abordagem ao doente. A corticoterapia por pulsos parece ser uma opção válida nos casos com sintomas refractários.

P134. SÍNDROME DE HIPOGLICEMIA PANCREATOGÊNICA NÃO-INSULINOMA: UMA COMPLICAÇÃO RARA DA CIRURGIA BARIÁTRICA

L. Cardoso¹, D. Rodrigues^{1,3}, P. Donato^{2,3}, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, R. Dantas¹, N. Vicente¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE (SEDM-CHUC).

²Serviço de Imagem Médica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE. ³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Introdução: A síndrome de hipoglicemia pancreatogénica não-insulinoma (SHPNI) é uma complicação tardia da cirurgia bariátrica-bypass gástrico. A sua raridade e dificuldade diagnóstica impõem um grande desafio clínico.

Caso clínico: Mulher de 36 anos, caucasiana, seguida na Consulta de Obesidade do SEDM-CHUC, submetida a *bypass* gástrico por obesidade de classe III. Dezoito meses após a cirurgia iniciou episódios de hipoglicemia, geralmente pós-prandiais, com marcados sintomas neuroglicopénicos. Três episódios culminaram em perda de consciência. Medidas de educação alimentar não diminuíram a frequência, nem a gravidade das hipoglicemias. O valor basal de GLP-1 foi 14,7 pmol/L (2,8-10,5). A prova de jejum prolongado foi negativa. A prova de tolerância oral à glicose modificada evidenciou nadir de glicemia de 34 mg/dL, com insulinemia de 10 µUI/mL (< 30) e péptido C de 4 ng/dL (1,0-7,6). O hematócrito e frequência cardíaca não tiveram elevações superiores a 3% aos 30 minutos e 10 bpm aos 60 minutos, respectivamente e, portanto, não sugestivos de *dumping*. A tomografia computadorizada abdominal não revelou alterações. Realizou prova de estimulação intra-arterial seletiva com cálcio (PEISCa²⁺), que foi positiva na artéria esplénica (insulina 2,4 vezes o valor basal), correspondendo a hiperinsulinismo pancreatogénico atribuível ao corpo e/ou cauda do pâncreas.

Discussão: Hipoglicemia pós-prandial com sintomas neuroglicopénicos, prova de jejum prolongado negativa, estudo imagiológico negativo e PEISCa²⁺ positiva definem a SHPNI. O tratamento não é consensual. Neste caso optou-se por uma abordagem inicial com diazóxido. Na ausência de melhoria clínica, a pancreatectomia distal alargada é uma hipótese, cuja irreversibilidade deve ser cuidadosamente ponderada, pois a fisiopatologia da SHPNI não está totalmente esclarecida. O diagnóstico diferencial entre *dumping* tardio e SHPNI é muito difícil. A PEISCa²⁺ permite essa distinção e pode fornecer orientações topográficas para a terapêutica cirúrgica. A secreção anómala de péptidos intestinais, com disfunção da célula beta, poderá ser responsável pela SHPNI.

P135. IMPORTÂNCIA DO REGISTRAR, O RISCO CARDIOVASCULAR NO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO E HIPERLIPIDÊMIA

L. Sierra-Martínez¹, R. Martínez Fuerte²

¹Centro de Salud Gamazo. Valladolid. España. ²Centro de Salud Pilarica. Valladolid. España.

Introdução: Hipertensão arterial, assim como alterações no metabolismo dos lípidos são dois factores de risco cardiovascular bem conhecidas sobre o qual pode actuar, tanto preventivas como tratamento terapêutico com uma probabilidade razoável de êxito.

Objetivo: Importância do registrar, o risco cardiovascular (RCV) no acompanhamento clínico de paciente com hipertensão e hiperlipidemia.

Métodos: 1. Foram revisados os prontuários de nosso centro de saúde, 15.662 no total, mais 15 años. 2. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Hipertensão arterial, 4.412 no total. 3. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Hiperlipidemia, 3.340 no total. 4. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Hipertensão arterial e hiperlipidemia, 1.455 no total. 5. Avaliar o registro de RCV na história médica do paciente com hipertensão e hiperlipidemia: sim 1.199/não 256.

Resultados: Cerca de 28% da população do nosso centro de saúde são pacientes com hipertensão. Cerca de 21% da população do nosso centro de saúde são pacientes com hiperlipidemia. Cerca de 9,2% da população do nosso centro de saúde são pacientes com hipertensão e hiperlipidemia. 17,5% dos pacientes com hipertensão e hiperlipidemia pacientes, não CVR registrado na história médica.

Conclusão: Sabendo o RCV registrado na história clínica nos torna conscientes de sua importância no controle de pacientes com hipertensão e hiperlipidemia. Registro nos permite demonstrar o processo de melhorias de cuidados. Faça um bom registro de controles permite que os profissionais se adaptem a intervenção com o paciente, adaptado a cada caso.

P136. THE COST OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN PORTUGAL

M. Gouveia, M. Borges, M. Augusto, D. Caldeira, J. Alarcão, L. Pinheiro, R. Sousa, F. Fareleira, R. Ascensão, J. Costa, P. Laires, M. Fiúza, N. Cortez-Dias, S.R. Martins, A. Belo, A. Vaz Carneiro

Católica Lisbon School of Business and Economics, Portugal. CEMBE-Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Merck Sharp & Dohme, Portugal. Estudo VALSIM, Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Introduction: Hypercholesterolemia is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. The current economic burden of Hypercholesterolemia is expected to be significant. This study aims to estimate the economic impact of hypercholesterolemia in Portugal.

Methods: The analysis includes two main components. The first estimates the direct costs generated by hypercholesterolemia including consumption of health care, social support, and other associated costs. The second estimates indirect costs, those related to the losses of productivity. The costs attributable to hypercholesterolemia include not only its treatment per se but also the complications attributable to this risk factor, namely ischemic stroke and ischemic heart disease. In order to estimate the attributable fractions to hypercholesterolemia (total cholesterol ≥ 200 mg/dL or statin use) of the diseases considered, a microsimulation approach was employed by using Framingham equations on data from individual observations in the VALSIM

database. In a counterfactual scenario hypercholesterolemia was eliminated from these observations and the resulting proportional change in the probability of CV events was taken as the hypercholesterolemia attributable fraction of the diseases studied. These fractions were then used to estimate the contribution of hypercholesterolemia to the overall annual costs of the aforementioned circulatory diseases.

Results: The estimated direct cost attributable to hypercholesterolemia in 2013 prices is €350 million and that total can be broken down into €32 million for in-patient care and €318 million for ambulatory care. We must also take into account the indirect costs generated by disability attributable to hypercholesterolemia as they add up to €222 million. The overall costs of disease are therefore estimated at €572 million, about 0.33% of Portuguese GDP and 3.26% of all Portuguese health spending in 2010.

Conclusion: The analysis suggests that hypercholesterolemia is an important cause of economic burden in Portugal and that it should remain a major target for health policy interventions.

P137. TERAPÊUTICA COM LDL-AFÉRESE NUM CASO DE ELEVAÇÃO DA LP(A) COM DOENÇA CORONÁRIA PREMATURA GRAVE

A.R. Caldas¹, I. Palma¹, J.C. Oliveira², J. Silveira³, J. Queirós⁴, F. Pichel⁵, H. Ramos¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Química Clínica; ³Serviço de Cardiologia; ⁴Serviço de Nefrologia; ⁵Serviço de Nutrição. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A elevação da lipoproteína(a) [Lp(a)] é considerada um dos maiores factores de risco geneticamente determinados de doença cardiovascular prematura, mas os meios terapêuticos disponíveis são limitados. Descrevemos um caso de elevação marcada da Lp(a) numa mulher com doença aterosclerótica prematura, que evoluiu favoravelmente após o início de LDL-aférese.

Caso clínico: Mulher de raça caucasiana, fumadora desde os 20 anos e com diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia mista diagnosticadas aos 25 anos (1ª gravidez) e desde então sob terapêutica médica. Primeiro evento cardiovascular aos 46 anos, sob a forma de síndrome coronária aguda (SCA). Objectivada cardiopatia isquémica com depressão ligeira-moderada da função ventricular e doença oclusiva de 2 vasos, pelo que realizou angioplastia coronária. Iniciou rosuvastatina 10 mg após o evento. Perfil lipídico 6 meses após: CT 234 mg/dL (VR < 200), LDL 146 mg/dL (VR < 70); HDL 47 mg/dL (VR > 50), TG 206 mg/dL e Lp(a) 430 mg/dL (VR < 30 mg/dL). Iniciou ácido nicotínico 1 g/laropiprant 20 mg, com redução inicial da Lp(a) para 403 mg/dL mas aumento posterior para 529 mg/dL. Vários episódios de urgência nesse ano por insuficiência cardíaca (IC) descompensada; desde então agravamento gradual até classe funcional III (NYHA). Aos 47 anos apresentou novo SCA com edema agudo do pulmão, por estenose do stent – objectivada cardiopatia com depressão severa da função ventricular. Decidido iniciar LDL-aférese quinzenal por refractariedade das alterações lipídicas à terapêutica médica. Desde então com reduções de Lp(a) entre 50-70% após sessão de LDL-aférese. Realizou bypass coronário no ano seguinte. Sem eventos vasculares agudos desde então. Mantém-se assintomática sob LDL-aférese quinzenal.

Discussão: Apesar da escassa evidência de diminuição do risco cardiovascular com a redução da Lp(a) plasmática, existem vários estudos observacionais e casos como este que sugerem que a utilização da LDL-aférese em doentes de alto risco e com níveis muito elevados de Lp(a) pode reduzir significativamente o número de eventos coronários.

P138. OS DOENTES COM CO-INFECCÃO VIH/VHC TÊM UM PERFIL LIPÍDICO E HEPÁTICO DIFERENTE DOS DOENTES VIH, SEM DIFERENÇA NA INSULINO-RESISTÊNCIA

C. Castelo-Branco¹, E. Lau^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, A.C. Santos^{2,5}, R. Serrão³⁻⁵, A. Sarmento³⁻⁵, D. Carvalho^{1,4,5}, P. Freitas^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, ³Serviço de Doenças Infecciosas. ⁴Centro Hospitalar de São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A hepatite C (VHC) parece agravar a insulino-resistência, sendo frequente em doentes infectados com VIH-1. Os mecanismos subjacentes a esta associação ainda não são totalmente compreendidos. Objectivos: Avaliar insulino-resistência e outros parâmetros clínicos e metabólicos em doentes com infecção VIH isolada vs co-infecção VIH/VHC.

Doentes e Métodos: Estudo observacional retrospectivo de doentes VIH e VIH/VHC, sob terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc). A insulino-resistência foi determinada pelo HOMA-IR.

Resultados: Avaliámos 285 (80,5%) doentes com infecção VIH e 69 (19,5%) com co-infecção VIH/VHC. A co-infecção foi mais frequente nos homens (89,9%). Não se encontraram diferenças entre os doentes com VIH e VIH/VHC relativamente ao HOMA-IR, QUICKI, insulina e A1c, idade, carga vírica, toma de inibidores da protease, colesterol HDL e álcool. Os co-infectados tinham maior duração de infecção VIH [13 (7,5) vs 8,0 (5,0)] e da duração de TARc [9 (23) vs 6,0 (6,50)] anos, e níveis de TGO, TGP, GGT e fosfatase alcalina mais elevados. Tinha ainda menor contagem de células CD4, toma de inibidores da transcriptase reversa não nucleotídicos e de inibidores da transcriptase reversa nucleotídicos, IMC, perímetro da cintura, hipertensão, colesterol total, C-LDL, triglicérides e glicose em jejum.

Conclusão: Não encontramos diferenças nos parâmetros de insulino-resistência. No entanto, os doentes co-infectados VIH/VHC tinham um perfil metabólico e hepático diferente dos mono-infectados.

P139. AVALIAÇÃO E ADAPTAÇÃO DA NORMA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA 019-2011 DA DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE “ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS”

J.M.V. Pinheiro, R.N.F. Castro

Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Leiria EPE.

Objetivo: Avaliar e adaptar a Norma de Orientação Clínica 019-2011 da DGS, à qualidade do Laboratório Médico, para o colesterol total (TCol).

Métodos: Os estudos da “Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument” mostram que as GPC encontram-se sistematicamente classificadas abaixo de 50%, quanto à qualidade do “Rigor de Desenvolvimento” e “Aplicabilidade”, com as devidas implicações para com as NOC da DGS. A avaliação da NOC “Abordagem terapêutica das Dislipidemias” é efetuada com recurso aos dados de variabilidade biológica intraindividual do colesterol total (TCol) e da qualidade analítica mínima, referida no documento de consenso espanhol 2013 (dce2013).

Resultados: Apesar de verificarmos que existem laboratórios como o Serviço de Patologia Clínica do CHL EPE, que garante 5% de incerteza máxima de medição para o TCol e assegura uma correta estratificação do RCV pelo algoritmo de decisão SCORE, com dois doseamentos, sabemos também que o dce2013 revela a existência de laboratórios com incerteza de medição até 11% para o TCol. Assim, por exemplo num laboratório com uma incerteza de medição do TCol de 6%, já são necessárias 3 amostras biológicas para obtermos um valor cuja média se encontra a 10% do ponto homeostático real do

paciente e, desta forma, podemos efetuar uma correta estratificação do RCV e terapêutica adequada.

Conclusão: O laboratório que não consiga cumprir com o requisito de qualidade operacional analítica que garanta a correta estratificação do RCV (para o TCol, 2 amostras biológicas) deve informar o corpo clínico requisitante, do número de amostras necessárias para a correta estratificação do RCV, garantindo a adequada terapêutica dos seus pacientes. O Grupo de Estudos de Laboratório pode dar assistência técnico-científica, aos grupos de estudo da SPEDM que pretendam desenvolver procedimentos clínicos que envolvam, direta ou indiretamente, o laboratório médico.

P140. CONVULSÕES POR HIPONATRÊMIA – DE UM SINAL AO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO II

E. Resende¹, M. Nascimento², P. Cabanas Rodríguez³, L. Castro-Feijó³, J. Barreiro Conde³

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal (SESARAM, EPE). ²Serviço de Pediatria. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. ³Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Complexo Hospitalar e Universitário de Santiago de Compostela.

Introdução: O Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) tipo II, ou Síndrome de Schmidt, define-se pela ocorrência de doença de Addison em combinação com doença tiroideia autoimune e/ou diabetes tipo 1 (DM1). Estima-se que afete cerca de 5 em cada 100.000 pessoas, e a sua prevalência aumenta no sexo feminino, com um pico de incidência entre os 20 e os 60 anos.

Caso clínico: Menina de 8 anos, com antecedentes de DM1 diagnosticada aos 3 anos, portadora de sistema de perfusão contínua de insulina. Recorre à Urgência Pediátrica por quadro com evolução de 4 dias caracterizado por dor abdominal, vômitos e hipoglicemias. Na urgência apresenta episódio compatível com convulsão tónico-clónica generalizada; a glicemia era de 330 mg/dl, e o sódio sérico de 111 mEq/L, pelo que ficou internada para correção hidroeletrólítica e estudo. A imagiologia cerebral foi normal, e efetuou análises: cortisol (indoseável), ACTH (> 1.250 pg/ml), 17 – OH – progesterona (0,06 ng/ml) e 11-desoxicortisol (indoseável). A renina plasmática era superior a 500 µU/ml e a aldosterona inferior a 9 pg/ml. No teste de estimulação com tetracosactídeo o cortisol aos 30 e aos 60 minutos foi inferior a 1 ng/dl. O estudo de autoimunidade revelou positividade para anticorpos anti-córtex da suprarrenal, e negatividade para anticorpos antitiroideos, anticorpos anti-células parietais e para marcadores de doença celíaca. Iniciou-se tratamento com hidrocortisona e fludrocortisona. O estudo genético revelou uma mutação em heterozigotia para o gene AIRE.

Discussão: Este caso salienta-se não só pela sua apresentação peculiar mas também pela raridade do diagnóstico de SPA tipo II nesta faixa etária e pela ausência de história familiar. A gestão da doença de Addison concomitantemente com a DM1 constitui um desafio. A mutação do gene AIRE é responsável por SPA tipo I quando em homozigotia; em heterozigotia, segundo alguns autores, poderá predispor à auto-imunidade encontrada nesta doente.

P141. DOENÇA DE ADDISON E HIPOTIROIDISMO AUTO-IMUNES: SUSPEITAR ANTES DE TRATAR

N. Vicente, L. Barros, M. Bastos, J. Saraiva, C. Moreno, D. Guelho, L. Cardoso, R. Dantas, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra EPE.

Introdução: A doença de Addison autoimune é uma das endocrinopatias autoimunes mais raras, com clínica característica,

mas inespecífica, de astenia, hipotensão, perda ponderal e hiperpigmentação mucocutânea, podendo dificultar e atrasar o diagnóstico. Tem progressão variável, desde meses a anos até se tornar clinicamente aparente. Apresenta-se isoladamente ou associada a outras endocrinopatias, como numa síndrome poliglandular auto-imune (SPGA).

Caso clínico: Homem de 34 anos, referenciado à consulta de Endocrinologia por hipotiroidismo subclínico, apresentando valores de TSH 20,22 UI/mL (0,3-5,6), T3L e T4L normais e ecografia compatível com tireoide e com nódulo de 24 mm de diâmetro no lobo direito. Revelava história de perda ponderal de cerca de 6 Kg no último mês. Ao exame objetivo, antropometria normal, TA 110/90 mmHg e tiróide palpável, sem nódulos. Realce para melanodermia, desvalorizada pelo doente. Antecedentes patológicos irrelevantes, para além de ansiedade, não fazendo qualquer medicação. Nos antecedentes familiares, mãe com microcarcinoma papilar da tiróide. Efetuada citologia, revelando nódulo colóide. Estudo laboratorial inicial: TSH 45 uUI/mL (0,4-4,0); T3L e T4L normais; anticorpo anti-TPO 2438 UI/mL. (N < 40). Por manutenção da suspeição clínica da melanodermia mucocutânea, embora desvalorizada pelo doente, foram solicitados: Na+ 129 mmol/L; K+ 4,5 mmol/L; ACTH 1.737 pg/mL (9-52); Cortisol < 1,0 (5-25) µg/dL. Feito diagnóstico de doença de Addison e tireoide autoimune, em quadráveis numa SPGA. O doente foi internado para início de terapêutica, tendo tido alta medicado com hidrocortisona 20 + 10 + 20 mg, fludrocortisona 0,1 mg id e levotiroxina 0,05 mg, instituída após hidrocortisona. O rastreio de outras manifestações de SPGA foi negativo e aguarda doseamento de anticorpo anti-21 hidroxilase.

Discussão: Reforça-se a necessidade para a elevada suspeição clínica necessária para o diagnóstico desta entidade, cujo atraso pode ter consequências dramáticas. Salienta-se ainda que o tratamento do hipotiroidismo em correção da insuficiência corticoadrenal poderia ter desencadeado hipotensão e crise adrenal com risco imediato de vida.

P142. MUTAÇÕES GERMINATIVAS DO GENE RET – EXPERIÊNCIA DO IPO PORTO

C. Nogueira¹, J. Couto², R. Martins², A.P. Santos², A. Peixoto³, M. Teixeira³, C. Sanches⁴, I. Azevedo⁵, M. Jácome⁶, I. Torres²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. ²Serviço de Endocrinologia; ³Serviço de Genética; ⁴Serviço de Oncologia Cirúrgica; ⁵Serviço de Oncologia Médica; ⁶Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia. Porto.

Introdução: As mutações germinativas do proto-oncogene RET associam-se à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. As manifestações fenotípicas e a agressividade da doença correlacionam-se habitualmente com o tipo de mutação.

Objetivo: Caracterização dos doentes seguidos no IPO-Porto com mutação germinativa do gene RET e correlação genótipo-fenótipo.

Métodos: Foram recolhidos dados demográficos, clínicos, analíticos, genéticos, tratamento efetuado e evolução da doença de indivíduos seguidos no IPO-Porto entre 1994 e 2012.

Resultados: Foram incluídos 18 indivíduos (9 homens), dos quais 6 eram portadores assintomáticos. A idade média ao diagnóstico (n = 12) foi 33,6 ± 9,1 anos. Sete doentes apresentavam a mutação p.Cys634Arg, todos com carcinoma medular da tiróide (CMT), 5 com feocromocitoma e 1 com evidência bioquímica de hiperparatiroidismo primário. Em relação ao estágio TNM de CMT, 1 doente foi classificado no estágio I, 2 no estágio II, 1 no estágio III e 3 no estágio IVA. A mutação p.Val804Met foi identificada em 6 indivíduos (4 portadores; 2 com CMT estádios I e IVA). Três indivíduos apresentavam a mutação p.Val804Leu

(2 portadores; 1 com CMT estágio I). Um doente com MTC estágio IVA apresentava a mutação p.Cys620Tyr. Um doente não realizou estudo genético, mas apresentava CMT estágio I e mutação p.Val804Leu identificada em 3 familiares. Cinco doentes foram submetidos a suprarrenalectomia (3 unilateral e 2 bilateral) e 1 teve recidiva na glândula contralateral. Dos 16 doentes submetidos a cirurgia tiroideia, em 7 realizou-se tireoidectomia total profilática com identificação de CMT em 3 e hiperplasia de células C em 2 doentes. Cinco doentes apresentam evidência bioquímica de CMT (4 com mutação p.Cys634Arg e 1 mutação p.Val804Met), 1 doente teve recidiva local e outro recidiva ganglionar (ambos com mutação p.Cys634Arg). Nenhum doente faleceu durante o seguimento.

Conclusão: A mutação p.Cys634Arg associou-se a estádios mais avançados de CMT e ao desenvolvimento de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Os doentes com as mutações p.Cys620Tyr, p.Val804Met e p.Val804Leu desenvolveram apenas CMT. O tipo de mutação detetada e a respetiva correlação fenotípica poderão orientar o seguimento adequado dos doentes.

P143. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO 2 E SÍNDROME DE TURNER – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

C. Moreno, D. Rodrigues, A. Vieira, L. Ruas, J. Saraiva, D. Guelho, L. Cardoso, N. Vicente, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC, EPE.

Introdução: A síndrome de Turner está frequentemente associada a patologia auto-imune. Mais comumente encontra-se tireoidite de Hashimoto, diabetes *mellitus* tipo 1, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, artrite reumatóide e vitiligo. A doença de Addison associada a síndrome de Turner, isoladamente ou sob a forma de síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPGA2), é um achado raro.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino de 41 anos, com astenia severa, anorexia e episódios de lipotímia. Antecedentes pessoais de síndrome de Turner com cariótipo 46,XX/45,X diagnosticada em contexto de falência ovárica prematura, vitiligo e doença de Graves submetida a terapêutica com 12 mCi de ¹³¹I com hipotiroidismo sequelar. Ao exame objetivo: melanodermia acentuada, peso = 51 Kg, estatura = 154 cm, IMC = 21,5 kg/m². Laboratorialmente: ACTH = 2.288 pg/mL (9-52), cortisol = 3,6 µg/dL (5-25), renina ativa = 124 µU/mL (7-76), aldosterona = 9,9 pg/mL (40-310), DHEA-SO4 < 0,26 µg/mL (0,35-4,3), androstenediona < 0,3 ng/mL (0,5-3,4), Ac anti-21 hidroxilase = 8,9 U/mL (< 1), K⁺ = 4,7 mEq/L (3,5-5), restantes exames laboratoriais sem alterações significativas. Prova do tetracosactídeo rápida: cortisol 0' = 4,5 µg/dL, aos 20' = 3,7 µg/dL e aos 60' = 3,5 µg/dL. Rastreio de SPGA2: positividade para Ac anti-GAD65 (1,1 U/mL; N < 1) e Ac anti-insulina (0,5 U/mL; N < 0,4), mas sem critérios diagnósticos de diabetes *mellitus*; Ac anti-células parietais gástricas positivo com gastrina elevada (1.411 pg/mL; N < 90) mas sem anemia perniciosa; Ac para doença celíaca e síndrome anti-fosfolipídico negativos. TC-abdominal revelou "glândula supra-renal direita quase imperceptível, provavelmente por hipoplasia; glândula supra-renal esquerda assimétrica, com diminuição da espessura do braço interno". Iniciou terapêutica substitutiva com hidrocortisona, 100 mg, 3id ev e até 6id em SOS ev e posteriormente 20 mg, id e 10 mg, 2id oral, fludrocortisona, 0,1 mg, id, e redução da dose de levotiroxina para 75 µg, id, com melhoria clínica e analítica, tendo recuperado atividade profissional.

Discussão: No seguimento das doentes com síndrome de Turner salienta-se a importância do diagnóstico de patologia auto-imune concomitante. Na presença de uma endocrinopatia auto-imune mais frequente (doença tiroideia ou diabetes *mellitus* tipo 1), deve ser

realizado rastreio de SPGA para que um diagnóstico precoce possa reduzir a morbimortalidade associada à insuficiência adrenocortical.

P144. GINECOMASTIA COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO DE UM TUMOR TESTICULAR

M.T. Pereira¹, A. Couto de Carvalho¹, S. Garrido¹, A.R. Caldas¹, R. Almeida¹, M. Ferreira¹, A.M. Silva¹, N. Louro², F. Borges¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Urologia. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Introdução: Os tumores de células de Leydig (TCL) são raros (1-3% dos tumores testiculares), têm um pico de apresentação no adulto entre os 25-35 anos e um comportamento maioritariamente benigno. Nesta idade, apresentam-se frequentemente associados a manifestações de hipogonadismo e ginecomastia (20-40% dos casos).

Caso clínico: Homem de 25 anos, referenciado à consulta de Endocrinologia por ginecomastia bilateral dolorosa com cerca de 3 anos de instalação. Referência a discreta redução da libido, com disfunção eréctil, mas sem galactorreia. Apresentava antecedentes de criptorquidia à direita e negava medicação habitual ou abuso de drogas ilícitas. Sem outros antecedentes médico-cirúrgicos de relevo. No exame objetivo destacava-se um desenvolvimento pubertário completo com a presença de distribuição adiposa ginecóide, rarefação pilosa e a ginecomastia bilateral simétrica. O testículo direito estava ausente da bolsa escrotal e o esquerdo não aparentava associar-se a outras massas. O estudo hormonal revelou: testosterona total 2,02 ng/mL (N: 2,8-8,0), estradiol 66 pg/mL (N: 7,63-42,6), hormona foliculo-estimulante 3,5 mUI/mL (N: 1,5-12,4), hormona luteinizante 2,5 mUI/mL (N: 1,7-8,6), prolactina 20,7 mg/mL (N: 4,04-15,2), TSH 3,48 µUI/mL (N: 0,27-4,2). Os marcadores para tumores germinativos (beta-HCG, alfa-fetoproteína) encontravam-se dentro dos parâmetros normais. A ecografia escrotal identificou um nódulo testicular esquerdo de 20 mm e a TC abdomino-pélvica não detetou o testículo ausente. A biópsia testicular confirmou tratar-se de TCL, tendo-se prosseguido com orquidectomia parcial esquerda (histologia sem critérios de malignidade). A agenésia testicular direita foi comprovada com laparoscopia exploradora abdominal. Houve normalização dos doseamentos hormonais no pós-operatório. Neste momento encontra-se sob suplementação com testosterona a aguardar mamoplastia e sem evidência de recidiva da doença.

Discussão: A ginecomastia é um sinal clínico que deve ser orientador na pesquisa e exclusão de patologia tumoral testicular. O TCL é um tumor produtor de aromatase capaz de converter testosterona em estradiol, pelo que os sintomas/sinais associados de hipogonadismo podem ser preponderantes.

P145. ACIDOSE METABÓLICA, UMA EMERGÊNCIA MÉDICA

C. Canelas, I. Carmezim, J. Lemos, F. Girão

Centro Hospitalar Tondela Viseu-Hospital São Teotónio, Medicina 1.

Introdução: A acidose metabólica é um distúrbio clínico caracterizado pelo aumento de ácidos no plasma em relação as bases com consequente diminuição do pH. Esta deve ser considerada sinal de um processo patológico subjacente e desencadeante desta situação, cuja identificação é primordial para iniciar terapia com vista à correção do desequilíbrio ácido-base.

Caso clínico: Mulher 50 anos, antecedentes de DM2, excesso ponderal, HTA, dislipidemia, bronquite e alcoolismo. Recorreu ao SU por mau estar geral, astenia, vômitos incoercíveis, mialgias e anúria, com 3 dias de evolução. Havia referência a trabalho agrícola extenuante em dias de elevadas temperaturas atmosféricas. À admissão estava prostrada, desidratada, hipotensa e com sinais de

má perfusão periférica. Durante a observação teve crise convulsiva auto limitada, seguida de paragem cardio respiratória que reverteu após um ciclo de suporte avançado de vida. Foi submetida a entubação para ventilação mecânica e suporte vasopressor. Gasimetricamente pH 6,9 pCO₂ 13 mmHg, pO₂ 106 mmHg, Na+ 116 mEq/L K+ 5,9 mEq/L Glicose 140 g/dl Ca²⁺ 0,64 mEq/L HCO₃⁻ indoseável, Lactatos > 15 e analiticamente Na 126 mEq/L, K 7,4 mEq/L, ureia 238 mg/dl, creatinina 11 mg/dl, CK total 528 UI/l, PCR 1,13 mg/dl, mioglobina 4.433 ng/ml. Foi admitida na unidade de cuidados intensivos, onde a evolução clínica foi favorável, com suspensão da diálise, suporte vasopressor e ventilação mecânica ao 2º dia. Foi transferida ao 3º dia para a enfermaria. Foram isolados em urocultura onde foram isoladas *Escherichia coli* e *Enterobacter aerogenes*, e tratada com Ciprofloxacina segundo o TSA. Manteve rápida melhoria clínica e analítica com recuperação integral da função renal, equilíbrio eletrolítico e ácido base.

Discussão: A acidose láctica é potencialmente fatal. A lesão renal aguda pode ser apresentada, como neste caso, como desencadeante (por acumular substâncias como a metformina), e como potenciadora por diminuir o consumo de lactatos. Na situação apresentada contribuíram para a mesma, desidratação, rabdomiólise e infecção urinária – foi o tratamento adequado destas que permitiu um desfecho favorável.

P146. DOENÇA FACTÍCIA EM ENDOCRINOLOGIA – RELATO DE 3 CASOS

C. Neves, A. Palha, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC. Lisboa.

Introdução: A doença factícia é de difícil reconhecimento e o diagnóstico pode ser desafiante, apesar de elevado nível de suspeição e meios complementares de diagnóstico disponíveis. Descrevem-se casos clínicos, potencialmente fatais, de hipoglicémia, tireotoxicose e hipocaliémia factícias observados no internamento de Endocrinologia.

Casos clínicos: Caso 1. Homem, 27 anos, seguido em Psiquiatria por depressão, internado por hipoglicémia grave. Referia Diabetes Mellitus, sob Insulina Glargina e Lispro, suspensas 8 meses antes por hipoglicémias. Negava administrações subsequentes e referia 2 internamentos por hipoglicémia nos últimos 6 meses. Os doseamentos laboratoriais na colheita efectuada no Serviço de Urgência, durante episódio sintomático, revelaram Glicose 30 mg/dl, Insulina > 300 UI/ml e Peptídeo C 0,5 ng/ml, compatíveis com administração exógena de insulina. Caso 2. Mulher, 75 anos, com antecedentes de depressão e tentativa de suicídio com fármacos, foi submetida a tireoidectomia total por bócio multinodular tóxico com hipertireoidismo de difícil controlo. Dois meses depois, reinternada por tireotoxicose (TSH < 0,01 µU/ml e T4L > 8,0 ng/dl). Encontrava-se medicada com levotiroxina 50 µg/dia e negava toma abusiva do fármaco. Tireoglobulina indoseável. Após suspensão de levotiroxina e sob vigilância, apresentou progressiva normalização da função tiroideia. Caso 3. Mulher, 54 anos, com quadro depressivo, obstipação crónica e abuso de laxantes, seguida em Nefrologia por hipocaliémia sem diagnóstico definitivo, e medicada com espironolactona e KCl. Recorreu ao Serviço de Urgência por tonturas, cefaleias e astenia. Apresentava-se hipotensa (TA 90/62 mmHg) e com hipocaliémia (2,6 mEq/L). Negava diarreia, vômitos, toma de diuréticos ou laxantes. Excluída perda urinária de K⁺ (K⁺ 11 mEq/24 horas). Durante o internamento, sem espironolactona e sob vigilância, melhoria clínica com normalização da TA e caliémia. Admitiu-se hipocaliémia por perda intestinal por provável abuso de laxantes.

Discussão: O diagnóstico de doença factícia implica exclusão de restantes etiologias, e o seu tratamento é complexo, devendo incluir a confrontação, sob orientação da Psiquiatria.

P147. GINECOMASTIA – UMA APRESENTAÇÃO CLÍNICA FREQUENTE DE UM TUMOR RARO

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Rodrigues^{1,2}, J. Magalhães³, J. Silva⁴, F. Cruz⁴, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar São João. Porto. ⁴Serviço de Urologia. Centro Hospitalar São João. Porto.

Introdução: A ginecomastia é comum e ocorre em qualquer idade. A maioria das causas é benigna e auto-limitada. No entanto, pode traduzir doença sistémica ou toxicidade farmacológica, exigindo anamnese, exame físico e estudo etiológico detalhados.

Caso clínico: Homem, 47 anos enviado a Endocrinologia por aumento do volume mamário bilateral com 3 anos de evolução, com peso estabilizado. Referia diminuição da libido sem disfunção erétil. Tinha como antecedentes pessoais litíase renal, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, angina de peito estável e síndrome de Ménière, medicado com diltiazem 240 mg/dia, telmisartan 40 mg/dia, rosuvastatina 20 mg/dia e ácido acetilsalicílico 150 mg/dia. Sem hábitos etílicos e tabágicos. Sem história familiar de neoplasia mamária e/ou testicular, com uma filha saudável de 11 anos. Ao exame objectivo, IMC = 33 Kg/m², ginecomastia bilateral assimétrica (E > D), sem nódulos palpáveis, sem retracção mamilar, escorrências, alterações da pele ou adenomegalias. Volume testicular esquerdo 6 cm³ e direito 5 cm³. Sem outras alterações, nomeadamente estigmas feminizantes, sinais de doença hepática/renal. O estudo hormonal revelou hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH = 13,18 mUI/mL [1,5; 12,4]; LH = 8,91 mUI/mL [1,7; 8,6]; Estradiol = 45,1 pg/mL [7,6; 42,6]; Testosterona total = 2,42 ng/mL [2,8; 8,0]; Testosterona livre = 5,93 pg/mL [7,2; 23,0]), β-hCG, α-fetoproteína e cariótipo normais. A ecografia mamária confirmou ginecomastia simples e a testicular revelou nódulo esquerdo com 18 mm e direito com 10 mm, hipoecóicos. Foi submetido a orquidectomia parcial bilateral com controlo ecográfico intra-operatório. O exame anátomo-patológico revelou tumor de células de Leydig bilateral, com características histológicas benignas. Seis meses após cirurgia, sem melhoria da ginecomastia, medicado com testosterona.

Discussão: Nos doentes com causa identificável para a ginecomastia, o seu tratamento pode melhorá-la, pelo menos parcialmente. Contudo, se tiver evolução superior a um ano, com conseqüente predominância de tecido fibrótico, a sua regressão completa é improvável. Os tumores não germinativos do testículo são raros (1-3%), sendo o mais frequente o tumor de células de Leydig. Tem evolução benigna, observando-se em 10% um comportamento maligno, exclusivo dos adultos. Apresentamos este caso pela raridade, bilateralidade e exuberância clínica.

P148. AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA: CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS E METABÓLICOS

C. Castelo-Branco¹, E. Lau^{1,4,5}, J. Oliveira^{1,4,5}, A.C. Santos^{2,5}, R. Serrão³⁻⁵, A. Sarmento³⁻⁵, D. Carvalho^{1,4,5}, P. Freitas^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. ³Serviço de Doenças Infecciosas. ⁴Centro Hospitalar de São João. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A elastância hepática (EH), por elastografia, parece-se associar-se ao grau de fibrose, de acordo com a classificação metavir.

Objetivo: Avaliar e comparar parâmetros clínicos e metabólicos em doentes com co-infecção VIH/VHC, de acordo com o grau de fibrose determinada por elastância.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de doentes co-infetados VIH/VHC. Foram definidos 4 grupos de acordo com a presença de fibrose determinada por EH: 1) sem fibrose significativa, se $EH \leq 6$ kPa; 2) fibrose indeterminada, se $6 < EH < 9$ kPa; 3) fibrose significativa, se $9 \leq EH < 14,6$ kPa; 4) cirrose, se $EH \geq 14,6$ kPa.

Resultados: Avaliámos 69 doentes, verificando-se que 31,9% não apresentavam fibrose, 34,8% fibrose indeterminada, 21,7% fibrose significativa e 11,6% cirrose, não sendo porém estas diferenças significativas. A prevalência de doentes sob inibidores da transcriptase reversa não nucleotídeos (ITRNN) foi consideravelmente diferente entre os grupos (50% na ausência de fibrose vs 29,2% nos com fibrose indeterminada vs 20% nos com fibrose significativa; $p = 0,043$). O genótipo 1 foi o mais frequente nas 4 classes consideradas ($p = 0,019$). À medida que a fibrose aumenta, diminuem os níveis de colesterol total ($p = 0,02$) e aumentam os níveis de TGO ($p = 0,011$). Observaram-se níveis menores de albumina naqueles com fibrose. Não se verificaram diferenças no que diz respeito ao género, idade, a comportamentos de risco, duração da infecção VIH e de terapêutica anti-retrovírica, contagem de células CD4, carga viral, consumo de álcool, IMC, perímetro da cintura, tensão arterial, C-LDL, c-HDL, triglicérides, TGP, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e tempo de protrombina. Entre as diferentes categorias de fibrose não se encontraram diferenças na média, nem associação com HOMA-IR, glicose, insulina e A1c.

Conclusão: O grau de fibrose por elastância associou-se a diferenças na prevalência de doentes sob ITRNN e genótipo de VHC. O aumento da fibrose associou-se a menores níveis de colesterol total e albumina e maiores de TGO.

P149. COMPARAÇÃO DE RESULTADOS EM LABORATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA: PARA ALÉM DA ESTATÍSTICA

D. Madureira¹, M.C. Lopes², I. Rodrigues², S. Prazeres¹

¹Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Patologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. EPE.

²Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar de Lisboa Central-Hospital Curry Cabral. EPE.

Introdução: A conhecida variabilidade dos resultados endocrinológicos em função do método de doseamento, obriga o laboratório a efectuar estudos comparativos sempre que há alteração do método de doseamento/equipamento. Estes estudos têm por finalidade detectar a existência de diferenças significativas entre os resultados, através da utilização de um conjunto de testes estatísticos, os quais permitem identificar diferenças estatisticamente significativas mas nada informam sobre o seu significado clínico. Acresce que não existindo uma metodologia única, os requisitos considerados necessários avaliar por um laboratório nem sempre correspondem às necessidades de outro.

Objetivo: Elaborar uma metodologia para avaliar a capacidade diagnóstica dos métodos em estudo.

Métodos: O GE-LEND elaborou uma folha de cálculo que permite de uma forma simples avaliar a capacidade diagnóstica dos métodos em estudo. Nesta metodologia definem-se normas para a obtenção de amostras representativas e homogéneas permitindo estabelecer, de forma confiável, a equação da recta de regressão entre os métodos em estudo. Após a introdução dos resultados das amostras na folha de cálculo são desenhados automaticamente os seguintes gráficos. 1. Gráfico das diferenças (bias): mostra o padrão das diferenças individuais, a variabilidade na zona do intervalo de referência e a diferença média. 2. Gráfico de regressão: identifica a existência de erros constantes e proporcionais. 3. Gráfico das concentrações: mostra a classificação das amostras em função dos intervalos de referência dos dois métodos.

Conclusão: Por fim, com base nos dados obtidos estatisticamente e centrando-se ao nível dos valores de decisão médica é possível analisar as diferenças entre os resultados obtidos e concluir-se as mesmas são clinicamente significativas.

P150. PROPOSTA DE PROCEDIMENTO DE CONTROLO DE QUALIDADE DE REGRAS MÚLTIPLAS

R. Shevets, C. Godinho, I. Rodrigues, M. Silva, R. Pedro, I. Silva, R. Romão

Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC-HCC)-Laboratório de Endocrinologia.

Introdução: A principal preocupação do Laboratório está relacionada com a qualidade dos resultados fornecidos ao clínico. Em termos metodológicos é habitual dividir-se o Processo da Qualidade em três fases: Pré-Analítica, Analítica e Pós – Analítica. Apesar da percentagem do erro ser menor nesta última fase, a aplicação de um conjunto de regras múltiplas de controlo é útil na decisão de aceitação/rejeição do resultado. A selecção de um conjunto de regras de controlo entre todas as disponíveis, deve ter em consideração o grau de precisão e exactidão analítica do método, do parâmetro e do fim a que se destina, de forma a diminuir as falsas rejeições de “runs” e aumentar a detecção do erro.

Objetivo: Proposta de um conjunto de regras múltiplas de Controlo de Qualidade.

Métodos: Construiu-se uma tabela em Excel com valores fictícios para três níveis de controlo distribuídos por 45 “runs”. Desenhamos as cartas e os gráficos e numa primeira fase utilizamos as regras de controlo R2S e R3S. Em seguida, recorrendo a um conjunto de regras múltiplas de controlo R12S, R13S, R22s, R4S, R1S, R2 de 32S analisamos novamente os mesmos dados.

Resultados: Valores obtidos para os 3 níveis de controlo: Nível 1: $0,704 \pm 0,024$; Nível 2: $3,16 \pm 0,16$; Nível 3: $6,79 \pm 0,34$. Utilizando R2S – 12 «runs» teriam sido rejeitados e com a R3S – 2 «runs». Utilizando múltiplasregras, rejeitar-se-iam 6 «runs»: 1 – pela R 2 de 3 2s; 1- pela R41S; 1 – R22s; 1- R 4S; 2- R3S.

Conclusão: A proposta de utilização de um conjunto de regras múltiplas em substituição das regras simples de R2S e R3S, permite diminuir o número de falsas rejeições e aumentar a probabilidade de detectar erros, evitando repetições inúteis, que conduzem a atrasos na resposta ao clínico e aumento dos custos no Laboratório.

P151. CARACTERIZAÇÃO DA CONSULTA INTERNA DE ENDOCRINOLOGIA DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP)

R. Almeida, M.T. Pereira, S. Garrido, A.R. Caldas, M. Ferreira, A.M. Silva, S. Teixeira, A. Giestas, C. Amaral, C. Freitas, A. Carvalho, J. Vilaverde, I. Palma, J. Dores, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução e objetivo: É conhecido que a patologia endócrino-metabólica é uma comorbilidade que surge com frequência nos doentes internados. Os autores propuseram-se caracterizar a consulta interna da especialidade no ano de 2012.

Métodos: Foram analisados todos os registos realizados em formato papel pelos médicos especialistas internos relativamente: especialidade que pediu apoio, motivo do pedido, data de primeira consulta e posteriores.

Resultados: Foram realizadas 1.101 consultas a 475 doentes; em 40,8% ($n = 194$) foi realizada uma única consulta; os restantes tiveram uma mediana de 2 consultas de seguimento; em 376 doentes (79,2%) o motivo de referenciação foi Diabetes Mellitus (DM) (94,9%

DM descompensada; 5,1% DM de novo); os restantes foram: 13,1% (n = 62) patologia da tiróide: tireotoxicose (n = 30); hipotiroidismo (n = 24), nódulos tiroideus (n = 5), eutiroideu doente (n = 3); 2,9% (n = 14) alterações do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (SR): incidentaloma da SR (n = 3), insuficiência da SR (n = 5), síndrome de Cushing (n = 4), feocromicitoma (n = 1), hiperplasia congénita SR (n = 1); 2,3% (n = 11) alterações do metabolismo fosfo-cálcio; 2,5% outros: pan-hipopituitarismo (n = 4); Diabetes insípida (n = 3); hipertrigliceridemia grave (n = 2); síndrome carcinóide (n = 2), HTA resistente (n = 1). No total, a especialidade foi requisitada por 24 serviços, os 5 principais: Medicina Interna: 20,6%; Neurologia: 11,6%; Cardiologia: 10,9%; Cirurgia Vasculuar: 7,4%; Cirurgia Geral: 7,2%. A proporção número de doentes avaliados/camas de internamento da especialidade foi: Neurologia: 3,1; Cardiologia: 2,2; Cirurgia Vasculuar e Nefrologia 1,4; Hematologia: 1,3.

Conclusão: Sendo uma especialidade abrangente, a Endocrinologia é muito solicitada para avaliar doentes internados por outras especialidades. A maior prevalência de consultas nas especialidades mais generalistas justifica-se pelo maior número de camas de internamento. Sendo a DM o principal motivo de avaliação, justifica-se que as especialidades que mais solicitam colaboração sejam aquelas que estão envolvidas no tratamento das suas complicações crónicas. A grande prevalência de patologia endócrina em doentes internados reforça a importância da presença de endocrinologistas a nível hospitalar.

P152. AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM DOENTES INFECTADOS PELO VIH: SCORE OU FRAMINGHAM?

J. Oliveira^{1,4,5}, E. Lau^{1,4,5}, A.C. Santos^{2,5}, R. Serrão³⁻⁵, A. Sarmento³⁻⁵, D. Carvalho^{1,4,5}, P. Freitas^{1,4,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ²Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública.

³Serviço de Doenças Infecciosas. ⁴Centro Hospitalar de São João.

⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Introdução: A doença cardiovascular (CV) prematura, e particularmente a doença coronária, é uma área de preocupação emergente na população com infecção VIH. Esta prematuridade poderá ser explicada pela aterosclerose acelerada pela infecção VIH *per se* e/ou pela exposição precoce aos factores de risco CV convencionais.

Objetivo: 1) Avaliar as categorias de risco CV calculadas pelo score de Framingham e SCORE: a) no total da amostra; b) nos doentes com e sem lipodistrofia clínica (LC); 2) Avaliar a concordância entre score de Framingham e SCORE na categorização do risco CV em a) e b); 3) Caracterizar a população discordante entre as duas equações de risco.

Métodos: Estudo observacional transversal de 123 doentes com infecção VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica combinada (TARC). Avaliámos e categorizámos o risco de DCV pelo score de Framingham e SCORE.

Resultados: Os doentes com LC (61,8%) eram 76,3% do sexo masculino e tinham maior frequência de categorias de risco moderadamente elevado e alto pelo Framingham e categorias de risco moderado, alto e muito alto pelo SCORE. No total da população verificou-se uma concordância moderada (K = 0,442; p < 0,001) entre o Framingham e o SCORE, independentemente da presença de lipodistrofia [sem LC (K = 0,412; p < 0,001); com LC (K = 0,439; p < 0,001)]. Nos doentes sem concordância na categorização de risco, 75,5% eram do sexo masculino, 57,1% fumadores e 44,9% hipertensos, e pertenciam maioritariamente às categorias de risco moderado (38,8%) e moderadamente elevado (32,7%) pelo Framingham e baixo (49%) e moderado risco (44,9%) pelo SCORE.

Conclusão: Os doentes com LC foram classificados em categorias de risco elevadas por ambas as equações apesar da concordância entre elas ser moderada. O facto destas equações não incluírem

factores de risco emergentes como inflamação, activação imune, distúrbios da coagulação, doença renal, infecção VIH *per se* eTARC, associados a aterosclerose nos doentes com infecção VIH, poderá subestimar o real risco cardiovascular destes doentes.

P153. CONSULTA DE NUTRIÇÃO: UM CASO NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

B. Sousa

Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira EPE.

Introdução: É extremamente importante a existência de consultas de nutrição nos centros de saúde, integrando as equipas multidisciplinares de cuidados de saúde.

Objetivo: Caracterizar a consulta de nutrição num centro de saúde de uma zona urbana.

Métodos: Caracterização dos indivíduos que frequentaram este tipo de consulta num centro de saúde de uma zona urbana com cerca de 30.000 inscritos, entre 2010 e 2012, assim como os motivos que os levaram à consulta de nutrição.

Resultados: Estes utentes (n = 5.159) eram maioritariamente do sexo feminino (73,3%). Apresentaram uma idade média de 42 ± 18,6 anos, situando-se entre 1 ano e os 94 anos. 17,3% foram primeiras consultas e as restantes de seguimento ou controlo. Os principais motivos que levaram estes indivíduos à consulta de nutrição foram: hipertensão arterial (32,1%), dislipidemia (30,1%), pré-obesidade (27,9%), obesidade classe I (23,4%), diabetes tipo 2 (19,1%) obesidade classe II (14,2%) e obesidade pediátrica (12,4%).

Conclusão: O número de utentes que frequentaram esta consulta no período considerado foi de grande relevância, e as situações clínicas que motivaram a consulta de nutrição demonstram a necessidade e a importância deste tipo de intervenção, para a otimização do estado de saúde da população.

P154. SÍNDROME DE TURNER – IMPORTÂNCIA DO SEGUIMENTO NA IDADE ADULTA

R. Ferreira, F. Serra, C. Moniz, R. Fonseca, M. Oliveira, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz (CHLO).

Introdução: A síndrome de Turner ocorre em cerca de 1:2.500 nascimentos do sexo feminino, sendo o diagnóstico, por vezes estabelecido apenas na adolescência ou idade adulta. Apresenta-se o seguinte caso clínico por se tratar de um mosaicismo com presença do cromossoma Y (45X/46X, del(Y)), representativo dos múltiplos problemas clínicos apresentados por estas doentes.

Caso clínico: Doente 59 anos, género feminino (altura 143 cm; peso 50 kg; IMC 24 kg/m²), seguida na consulta de Endocrinologia desde os 36 anos. O diagnóstico havia sido efetuado aos 14 anos e feita indução estrogénio-progestativa aos 15 anos, tendo mantido terapêutica substitutiva. Foi proposta gonadectomia profilática que a doente recusou. Durante o seu seguimento apresentou vários problemas clínicos, que se apresentam por ordem cronológica de acordo com a idade do diagnóstico: hipoacusia sensorioneural por malformação do ouvido interno (37 anos); hipotiroidismo no contexto de tiroidite autoimune crónica (37 anos); dilatação ligeira da raiz da aorta (37 anos); dilatação do sistema renal direito e rins em ferradura (37 anos); síndrome depressivo (39 anos); osteoporose (41 anos); carcinoma da bexiga operado (42 anos); suprarrenalectomia direita, cujo resultado histológico foi compatível com ganglioneuroma do retroperitoneu e supra-renal normal (47 anos); nevo melanocítico excisado (50 anos); colestase hepática (53 anos); patologia osteoarticular degenerativa dos ombros, joelhos

e coluna vertebral (54 anos). Sem história de hipertensão arterial ou diabetes mellitus. Atualmente, com recidiva da neoplasia da bexiga, sob quimioterapia neoadjuvante.

Discussão: Para além, do conhecido risco de gonadoblastoma (associado ao cromossoma Y), parece existir um risco aumentado para outras neoplasias, nomeadamente o carcinoma da bexiga e os neuroblastomas e tumores associados. Esta predisposição poderá estar relacionada com a expressão monoalélica no cromossoma X do gene supressor tumoral ou de outros genes reparadores tumorais. É fundamental um seguimento multidisciplinar desta patologia, no sentido de melhorar a qualidade de vida das doentes.

P155. SÍNDROME DE ALSTRÖM – SEGUIMENTO NA IDADE ADULTA

F. Graça¹, P. Bogalho¹, L. Lopes², A. Agapito¹

¹*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Curry Cabral-Centro Hospitalar Lisboa Central.*

²*Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Hospital da Dona Estefânia.*

Introdução: A Síndrome de Alström é uma doença hereditária muito rara detransmissão autossómica recessiva. O gene responsável, ALMS1 localiza-se no cromossoma 2p13. Caracteriza-se por envolvimento multiorgânico, fenótipo variável e evolução progressiva. As primeiras manifestações clínicas surgem geralmente na infância, sendo mais prevalentes a retinite pigmentar e a surdez neuro-sensorial. Miocardiopatia dilatada ocorre em cerca de 60% dos casos. Obesidade, insulinoresistência e dislipidemias são outras manifestações. A sobrevida média é inferior a 40 anos por envolvimento cardiopulmonar, hepático e renal.

Caso clínico: Mulher com 20 anos, com diagnóstico de retinite pigmentar aos 6 anos e seguimento em consulta de Endocrinologia (Hospital Dona Estefânia) desde os 7 anos. No decorrer de 4 anos, instalou-se amaurose, surdez neuro-sensorial, obesidade/ hiperinsulinismo e esteatose hepática. O diagnóstico foi confirmado aos 12 anos, através de estudo genético: mutação do gene ALMS1. Aos 13 anos foi diagnosticada Diabetes tipo 2, dislipidemia mista e posteriormente hipertensão arterial. Iniciou seguimento em Consulta de Endocrinologia no Hospital Curry Cabral aos 19 anos. No exame objectivo destaca-se: baixa estatura (150 cm), obesidade grau I (IMC 34,4 Kg/m²) e acantosis nigricans. Estava medicada com metformina, pioglitazona, lisinopril, insulinoaterapia e a HbA1c era de 7,5%. Foi intensificada a insulinoaterapia e adicionada sitagliptina, obtendo-se melhoria do controle metabólico (HbA1c: 6,8%). Não foram detectados ainda outras manifestações associadas.

Discussão: A Síndrome de Alström é habitualmente diagnosticada e tratada na idade pediátrica. Devido à complexidade e o carácter evolutivo, o seu seguimento na idade adulta requer uma intervenção cuidadosa e multidisciplinar, com o objectivo de diagnosticar o aparecimento ou agravamento das patologias associadas e melhorar a qualidade de vida.

P156. LESÃO MAMÁRIA ATÍPICA EM DOENTE COM SÍNDROME MCCUNE ALBRIGHT COM EXUBERANTE ENVOLVIMENTO MULTI-SISTÊMICO

P. Marques¹, J. Simões Pereira¹, M. da Silva Vieira¹, R. Domingues², C. Pereira¹

¹*Serviço de Endocrinologia;* ²*Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular (UIPM). Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.*

Introdução: O Síndrome de McCuneAlbright (SMA) resulta de mutações somáticas pós-zigóticas no gene GNAS1 e é classicamente definido pela tríade displasia fibrosa poliostótica, manchas

“café-au-lait” e puberdade precoce, embora nem todas estejam sempre presentes. Outras endocrinopatias podem coexistir e pode haver envolvimento de outros órgãos não-endócrinos.

Caso clínico: Sexo feminino, atualmente com 56 anos, referenciada ao nosso Instituto há 20 anos para tratamento de um provável carcinoma mamário ulcerativo. Tratava-se de uma lesão mamária com 2 semanas de evolução, crescimento rápido, infiltrativo e ulcerativo. Esta revelou tratar-se de adenoma tubular mamário, de características incomuns, com 7 × 6 × 5 cm. Da anamnese destacava-se dor e impotência funcional do membro inferior esquerdo desde os 13 anos, fratura femoral aos 33 anos e episódios múltiplos de taquidistritmia. Ao exame objetivo detetaram-se manchas “café-au-lait”, cifoscoliose, assimetria facial e baixa estatura. Laboratorialmente detetou-se hipofosfatemia (1,7 mg/dL [2,3-4,7]), hiperfosfatúria (1.600 mg/24h [400-1.300]) e elevação dos marcadores ósseos, com cálcio, vitamina D e PTH dentro da normalidade. Os exames de imagem evidenciaram exuberante displasia poliostótica. O tratamento com bifosfonatos e calcitriol condicionou melhoria clínica. Detetou-se ainda hipertiroidismo clínico primário (anticorpos antitiroideos e anti-receptor TSH negativos) tratado com iodo radioativo. A mutação do GNAS1 mais frequente consiste na substituição de um resíduo de arginina na posição 201 por histidina ou cisteína. A sua análise foi efetuada utilizando um método de PCR nested e restrição enzimática seguida de sequenciação do exão 8 do gene GNAS1. Esta mutação foi pesquisada em amostras de sangue, células da mucosa oral e tecido de adenoma mamário e não foi detetada.

Discussão: Este caso alerta para a possível existência de patologia mamária no SMA. O SMA tem atingimento multi-sistémico sendo, habitualmente, o envolvimento osteoarticular muito limitante. Tratando-se de uma doença decorrente de uma mutação pós-zigótica, e portanto em mosaicismo, a deteção da mutação do gene GNAS1 nem sempre é possível.

P157. PERTURBAÇÃO DA IDENTIDADE DE GÉNERO DE FEMININO PARA MASCULINO EM DOENTE COM FORMA NÃO CLÁSSICA DE HIPERPLASIA CONGÉNITA DA SUPRARRENAL

E. Lau^{1,2}, J.L. Castedo¹, P. Rodrigues^{1,2}, M. Mota, D. Carvalho^{1,2}

¹*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. EPE.* ²*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.* ³*Serviço de Psiquiatria. Centro Hospitalar São João. EPE.*

Introdução: A hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) apresenta maior prevalência em perturbação da identidade do género de feminino para masculino. No entanto, a psicoendocrinologia do desenvolvimento de identidade do género não é ainda totalmente compreendida.

Caso clínico: Doente de 22 anos, sexo biológico feminino, cariótipo 46,XX, enviado da consulta de Psiquiatria-Sexologia à consulta de Endocrinologia por perturbação de identidade do género para início de tratamento hormonal. Pais saudáveis e não consanguíneos. Desde os 12 anos refere inadaptação ao género biológico. Menarca aos 13 anos. Aos 14 anos, início de crescimento excessivo de pelos terminais com padrão de distribuição do tipo masculino. Desde os 16 anos com oligomenorreia. Sem história de terapêutica hormonal prévia. Ao exame físico, sinais de virilização: hirsutismo com pontuação 32 na escala Ferriman Gallwey, clitoromegalia e voz grave. Obesidade com padrão de distribuição andróide (P = 106 Kg, E = 1,80 m). Analiticamente verificou-se aumento de 17-OH progesterona [8,3 ng/mL (0,42-3,5)], androstenediona [9,59 ng/mL (0,6-3,1)] e ACTH [157,1 ng/L (< 13,3)], com níveis normais (para o sexo feminino) de

testosterona total, SHBG e DHEA-s. Na ecografia pélvica, ovários de dimensões aumentadas com múltiplos quistos milimétricos periféricos bilaterais, com padrão folicular micropoliúístico. A prova de Synacthen confirmou o diagnóstico de HSRC (17-OH progesterona > 10 ng/mL (30,5) após estímulo) e excluiu deficiência de cortisol. O estudo molecular do gene da 21-hidroxilase permitiu detectar mutações c.290-13(A/C > G), em heterozigotia, e p. Val281Leu, em homozigotia no gene CYP21A2, comprovando-se a suspeita clínica de HSRC. O doente iniciou terapêutica hormonal com enantato de testosterona, 250 mg IM de 4 em 4 semanas, com

o objetivo de otimizar o fenótipo e alcançar níveis fisiológicos de testosterona para indivíduos do sexo masculino.

Discussão: De acordo com as correlações genótipo-fenótipo descritas na deficiência de 21-hidroxilase, seria de esperar que estas combinações de mutações se associassem a uma variante não clássica da doença, sendo inesperado este quadro de virilização grave. Admite-se a hipótese de que este quadro possa ter condicionado a perturbação de identidade do género, podendo, por isso, questionar-se um diagnóstico mais precoce e tratamento hormonal atempado poderiam ter alterado a evolução do caso.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Grupos de Estudo da SPEDM

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Cirurgia Endócrina (GECE) da SPEDM – Ano 2013

Desde a reactivação do Grupo no final de 2012 temos desenvolvido várias actividades no sentido de cativar, em diversos hospitais do País, a inscrição de cirurgiões com especial interesse nesta área. Neste momento podemos dizer que contamos com a colaboração de colegas dos principais centros onde a cirurgia endócrina tem maior expressão.

Desenvolveu-se também a cooperação entre grupos tendo sido realizada em 25 de Maio, no Porto, a primeira reunião conjunta do Grupo de Estudo da Tiróide (GET) e Grupo de Estudo de Cirurgia Endócrina (GECE) subordinada ao tema “Carcinoma Diferenciado da Tiróide – desafios no tratamento”.

Realizou-se, também, com o apoio do GECE da SPEDM e do Capítulo de Cirurgia Endócrina da Sociedade Portuguesa de Cirurgia o 4º Curso da Unidade de Cirurgia Endócrina do H.S. João subordinado ao tema “Patologia da Tireóide – Estado da Arte” onde colaboraram colegas de endocrinologia e cirurgia de vários hospitais do País. Contamos, neste evento, com a presença do Prof. Dr. Jesus Vilar, Coordenador de la Sección de Cirurgia Endócrina de la Asociación Española de Cirujanos.

Promoveu-se a colaboração estreita com outras sociedades com filiados comuns e interesses semelhantes, nomeadamente com a Sociedade Portuguesa de Cirurgia estando em curso a organização conjunta da 3ª Reunião Ibérica das Sociedades Espanhola (Sección de Cirurgia Endócrina), Portuguesa (Capítulo de Cirurgia Endócrina), e SPEDM (Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina) a realizar no Porto em Setembro de 2014 tendo como tema “Hiperparatireoidismo”. Para esclarecimento, a 1ª reunião teve lugar no Estoril em Março de 2012 simultaneamente com o Congresso da Sociedade Portuguesa de Cirurgia subordinada ao tema “Carcinoma Diferenciado da Tireóide”, a 2ª reunião decorreu em Março de 2013 em Valencia, com o tema “Suprarrenal” onde participaram como convidados alguns cirurgiões Portugueses.

Apresentamos à direcção da SPEDM um projecto informático de recolha de dados inicialmente para a patologia mais frequente, da tireóide, mas facilmente ajustável para aplicação a outras.

Por último encontra-se pronta para inclusão “online” na página do GECE informação, específica e detalhada aos doentes, dos aspectos cirúrgicos (risco cirúrgico, tempo de internamento, pós-operatório, etc.).

Novas inscrições no GECE de sócios da SPEDM:

Dr. Henrique Sobral Candeias – Centro Hospitalar de Setúbal / Hospital de S. Bernardo
Dra. Isabel Nascimento – Hospital Garcia de Horta
Dr. Luís Sá Vinhas – Centro Hospitalar de S. João
Dra. Maria do Rosário Eusébio – Centro Hospitalar de Setúbal / Hospital de S. Bernardo
Dr. Miguel Allen – Hospital do Litoral Alentejano
Dra. Susana Domingues – Centro Hospitalar de S. João
Dr. Tiago Pimenta – Centro Hospitalar de S. João

Aguardamos a aprovação da proposta de vários colegas para sócios da SPEDM que pretendem também a inscrição no GECE.

Coordenador do Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus (GEDM) da SPEDM – Ano 2013



Constituição do Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da SPEDM:

1. José Silva Nunes (Coordenador)
2. Ana Filipa Lopes
3. Catarina Saraiva
4. Daniel Carvalho Braga
5. Isabel Torres
6. João Jácome de Castro
7. Joana Costa
8. Joana Guimarães
9. Joana Queirós
10. Joana Vilaverde
11. João Conceição
12. José Manuel Boavida
13. Léone Duarte
14. Lídia Pereira Monteiro
15. Luís Gardete Correia
16. Luísa Barros
17. Luísa Raimundo
18. M^a do Carmo Cruz
19. M^a João Matos
20. M^a Santana Lopes
21. Mafalda Marcelino
22. Miguel Melo
23. M.M. Almeida Ruas
24. Paula Freitas
25. Paula Mendes
26. Pedro Carneiro de Melo
27. Ricardo Rangel
28. Rui Carvalho
29. Rui César
30. Selma Souto
31. Serafim Rosas
32. Silvestre Abreu
33. Teresa Dias

O ano de 2013 ficou marcado pela preparação e concretização do 3^o Simpósio Internacional “Avanços em Insulinoterapia”. Tendo como Comissão Organizadora José Silva Nunes, Luísa Barros e Serafim Rosas, o Simpósio decorreu no dia 19 de outubro, no Hotel dos Templários – Tomar. Este evento, que contou com o patrocínio das casas farmacêuticas Lilly, Novo-Nordisk e Sanofi, teve a participação de cerca de 250 congressistas.

O programa abrangente, além de destacados palestrantes nacionais, contou com palestrantes provenientes do Brasil (Luiz

Turatti, vice-presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes), Espanha (Daniel Figuerola e Raúl Garcia Gonzalez) e Itália (Geremia Bolli).

Abaixo são explanados os temas abordados e os respetivos autores da palestra:

- “O Programa Nacional para a Diabetes: o que falta pôr em prática?”
José Manuel Boavida
- “Prevalência da diabetes e terapêutica com insulina: a realidade portuguesa”
Luís Gardete Correia
- “Prevalência da diabetes e terapêutica com insulina: a realidade brasileira”
Luiz Turatti
- “Boas práticas no tratamento do doente com diabetes tipo 1”
Joana Vilaverde
- “Bombas infusoras de insulina: critérios e resultados”
Léone Duarte
- “Quando a célula beta entra em exaustão no doente com diabetes tipo 2”
Miguel Melo
- “Monitorização do controlo metabólico no doente sob terapêutica com insulina”
Ana Filipa Lopes
- “Tratar com insulina seguindo orientações e normas”
Manuela Carvalheiro
- “Reflexões a propósito da adesão ao tratamento”
Daniel Figuerola
- “O papel da insulina para alcançar um bom controlo glicémico: dos ensaios à prática clínica”
Raúl Garcia Gonzalez
- “Porquê insulina basal?”
Geremia Bolli
- “Insulinoterapia na gravidez”
Joana Queirós
- “Insulinoterapia no doente em programa de hemodiálise”
Catarina Saraiva
- “Nanotecnologia aplicada à terapêutica com insulina”
João Conceição

José Silva Nunes
Coordenador do Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus

Lisboa, 15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Insulino-Resistência (GEIR) da SPEDM – Ano 2013

Coordenadora: Paula Freitas

Subcoordenadores: Ana Cristina Santos e Luís Raposo

O GEIR – Grupo de Estudos da Insulino-resistência aumentou o seu número de membros, sócios da SPEDM, não só Endocrinologistas como também investigadores das ciências básicas com interesse na área da insulino-resistência.

Das actividades efectuadas pelo GEIR destacam-se as seguintes:

1. Este ano foi publicado um artigo que incluiu dados recolhidos no âmbito do estudo PORMETS, sendo co-autores o Dr. Luís Raposo e a Prof. Ana Cristina Santos: Gray LJ, Barros H, Raposo L, Khunti K, Davies MJ, Santos AC. The development and validation of the

Portuguese risk score for detecting type 2 diabetes and impaired fasting glucose. *Primary Care Diabetes* 2013;7:11-8.

- O artigo “Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Portugal Between 1995 and 2008” de M. Pereira, A. Azevedo, N. Lunet, H. Carreira, M. O’Flaherty, S. Capewell, K. Bennett foi publicado na *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* em 2013, constando em agradecimentos a contribuição da Prof. Ana Cristina Santos, do Dr. Luís Raposo e também da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, que forneceram os dados do PORMETS para análise.
- A 3ª edição *on-line* do Manual da Insulino-resistência, editado pela Professora Doutora Helena Cardoso continua disponível no site do GEIR. Tem sido muito visitado este site. O Grupo está a discutir realizar uma 4ª edição actualizada em 2014.
- O apogeu deste ano de 2013 do GEIR consistiu na quinta reunião de Outono, que se realizou no dia 26 de Outubro no Porto, na Fundação Cupertino de Miranda.

Foi uma reunião com elevada adesão, que contou com 115 inscritos, 36 intervenientes directos (moderadores, palestrantes e elementos do painel de discussão). De salientar que a maioria dos moderadores, elementos do painel de discussão e palestrantes eram membros do grupo. A Comissão Organizadora foi constituída pelos seguintes elementos do Grupo: Ana Cristina Santos, Eva Lau, Joana Oliveira, Luís Raposo e Paula Freitas e a Comissão Científica: Ana Cristina Santos, Conceição Calhau, Eva Lau, Rosário Monteiro, Luís Raposo e Paula Freitas.

Este ano a reunião de Outono do GEIR teve 5 sessões e 3 conferências. Participaram 16 palestrantes (3 em conferências e 13 em palestras das várias sessões), 12 moderadores e 10 elementos dos painéis de discussão.

As conferências foram sobre insulino-resistência e cronobiologia; “metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk” e insulino-resistência e actividade física. Os temas abordados nas sessões foram insulino-resistência e: idade pediátrica, pós-menopausa – relação com os estrogénios, tiróide, psoríase, microbiota, polifenóis, neurodegeneração, sistema endocanabinóide, obesidade e adipocinas e distribuição das

células secretoras de incretinas no intestino delgado e remissão da diabetes. Foram, também, abordados os temas: “targetting fatty liver disease in diabetes” e “hepatic de novo lipogenesis in animal models and humans”.

Esta reunião contou, portanto, com palestrantes, moderadores, painelistas e com uma assistência muito diversificada, onde existiu uma elevada interacção, não se restringindo apenas aos elementos do grupo ou sócios da SPEDM.

Esta reunião teve o apoio da Merck Sharp & Dohme, Novo-Nordisk, Lilly, Merck Serono, Medinfar e Sanofi-Aventis.

Ficam, deste modo, sintetizadas as nossas actividades referentes ao ano de 2013.

Em relação ao plano de actividades para o ano de 2014:

- Discutir a realização da 4ª edição *on-line* do Manual da Insulino-resistência.
- Editar um livro sobre insulino-resistência sobre os temas abordados nas últimas 3 reuniões de Outono do GEIR.
- Iniciar um trabalho de investigação multicêntrico envolvendo todos os elementos do grupo.

Segundo o regulamento dos Grupos de Estudo da SPEDM, e dado que chegamos ao final do primeiro mandato de três anos, teremos na próxima reunião da Sociedade eleições. Relembramos que, de acordo com o regulamento, os coordenadores e secretários serão eleitos pelos respectivos membros do seu grupo de estudos, por períodos de três (3) anos e não em mais de dois (2) mandatos sucessivos.

Por fim, convido todos os sócios da SPEDM e cibernautas a visitar o site do GEIR na internet, que se pode aceder em www.spedm-geir.org, onde estão também disponíveis algumas fotografias da reunião deste ano.

Paula Freitas

Coordenadora do Grupo de Estudo de Insulino-Resistência

Lisboa, 15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo do Laboratório de Endocrinologia (GE-LEND) da SPEDM – Ano 2013

Constituição do Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia

Coordenador:

Dr^a. Deolinda Madureira (dmadureira@ipolisboa.min-saude.pt)

Secretários:

Dra. Conceição Godinho (mclopes@hccabral.min-saude.pt)

Doutora Susana Prazeres (sprazer@ipolisboa.min-saude.pt)

Membros:

Dra. Margarida Moreira (msoveralmoreira@gmail.com)

Dra. Isaura Rodrigues (imrodrigues@hccabral.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)

Professor Tiago Guimarães (jtguimar@med.up.pt)

Dr. Nuno Cunha (nfcunha@gmail.com)

Doutora Branca Cavaco (bcavaco@ipolisboa.min-saude.pt)

Doutora Paula Soares (psoares@ipatimup.pt)

Dra. Ana Luísa Silva (silva.r.analuisa@gmail.com)

Dra. Rita Domingues (rdomingues@ipolisboa.min-saude.pt)

Relatório de actividades

No decurso do ano 2013, o Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia desenvolveu os seguintes projectos:

- Caracterização da actividade laboratorial, na área de Endocrinologia, a nível nacional.
- Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa.
- Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia.
- Metodologia de comparação de resultados.
- Avaliação da sensibilidade diagnóstica da Tiroglobulina no *follow-up* de doentes com Carcinoma Diferenciado da Tiroideia.

*Aguarda aprovação da proposta de sócio.

6. Estudo comparativo dos resultados de Anticorpos Anti-Tiroglobulina obtidos por quatro métodos de doseamento.

Caracterização da actividade laboratorial, na área de Endocrinologia, a nível nacional

Neste documento referem-se os testes efectuados em cada laboratório, o método utilizado e o Responsável da área. Uma vez que a informação nele contida é mutável, deverá ser efectuada uma revisão anual. A versão 2013 está pronta para ser divulgada.

Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa

Em Março de 2012, o GE-LEND contactou o Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Metabólicas (GODOM) mostrando o seu interesse na problemática da vitamina D e em colaborar/participar no projecto do GODOM. Nessa data realizou-se a primeira reunião que contou com a presença do Prof. Dr. Mário Mascarenhas, Dra. Paula Barbosa e elementos do GE-LEND. Posteriormente, ao longo de várias reuniões, foi possível delinear o protocolo deste estudo. Após diversas etapas- validação do protocolo, avaliação financeira, autorização da sua execução pela comissão de ética do Hospital St Maria- o projecto encontra-se actualmente numa fase de operacionalização da recolha das amostras de um dos grupos do estudo.

Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia

Foi concluída a compilação da informação sobre o diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia, para ser posteriormente transmitida aos clínicos em geral, através de divulgação no *site* da SPEDM. Nela foram identificados os diagnósticos já implementados, com a seguinte informação: aspectos clínicos e moleculares de cada síndrome, métodos utilizados, amostras biológicas, tempo de resposta, locais de realização, responsáveis, contactos, documentação necessária e *links* bibliográficos.

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).

Foram contactados outros grupos que realizam diagnóstico molecular na área da Endocrinologia, para incentivar a sua participação na divulgação da informação acima referida.

Metodologia de comparação de resultados

A conhecida variabilidade dos resultados endocrinológicos em função do método de doseamento, obriga o laboratório a efectuar estudos comparativos sempre que há alteração do método de doseamento/equipamento.

O GE-LEND elaborou uma folha de cálculo que permite, de uma forma simples, identificar diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos pelos dois métodos e a sua relevância clínica.

Avaliação da sensibilidade diagnóstica da tiroglobulina no follow-up de doentes com CDT

Com a colaboração do Professor Valeriano Leite, Doutora M^a João Bugalho e Dr. Pedro Marques do IPO-Lisboa foi delineado um protocolo de estudo que posteriormente foi posto à discussão no IPO-Porto (Dr. Luís Araújo, Dra. Isabel Torres, Dra. Ana Paula Santos e Dr. Nuno Gonçalves) e IPO-Coimbra (Dr. Nuno Cunha, Dr. Frederico Valido, Dra. Teresa Martins, Dra. Teresa Azevedo, Dr. Fernando Rodrigues). Uma vez aprovado o protocolo, iniciou-se a fase de selecção das amostras, a qual está ainda a decorrer.

Estudo comparativo dos resultados de Anticorpos Anti-Tiroglobulina obtidos por quatro métodos de doseamento

O valor da concentração dos Anticorpos Anti-TG é muito variável em função do método de doseamento utilizado. Importa também saber se essa variabilidade numérica se traduz numa diversa classificação dos soros dos doentes, permitindo que a mesma amostra seja considerado livre de ATG, por um método, e positiva por outro.

O GE-LEND implementou um estudo multi-centro recorrendo a 5 métodos de doseamento o qual se encontra a decorrer.

Deolinda Madureira
Coordenadora do Grupo de Estudos de Laboratório
em Endocrinologia

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da SPEDM – Ano 2013

Coordenador: Mário Rui Mascarenhas

Secretária: Ana Paula Barbosa

Membros:

Manuel Bicho

Isabel Torres

Paula Freitas

José Luís Medina

João Capela

Paula Bogalho

Manuela Oliveira

Luís Raposo

Davide Carvalho

Elisabete Galdes

Actividades em 2013

Durante o ano de 2013, os elementos do Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas foram por várias vezes convocados pelo secretariado e efectuaram algumas reuniões. Os principais temas foram os da ferramenta FRAX para Portugal e o estudo da vitamina D, em conjunto com elementos do GELEND da SPEDM.

FRAX

Em 2013, foi atribuído o Prémio da Melhor Casuística ao trabalho “Validação do algoritmo FRAX para a população portuguesa”, que teve o contributo da participação activa de elementos do GODOM, para além de elementos outras sociedades científicas nacionais, com especial interesse no estudo do tecido ósseo e patologia respectiva.

Esta ferramenta está publicitada na página da “internet” da Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM).

Na data presente tenta-se a validação desta versão lusitana do FRAX, para se determinar validação de cada um dos factores de risco na população portuguesa, tentando-se identificar doentes já avaliados para a osteoporose há mais de 5 anos e com colheita de dados, por inquéritos, em quantidade suficiente para preencher o FRAX nessa data.

O tema para análise foi o Protocolo para o estudo preliminar sobre a vitamina D, já comunicado e aprovado pela SPEDM.

Vitamina D

Elaboração de um projecto para Estudo Clínico/Epidemiológico sobre os níveis da Vitamina D numa População Portuguesa, tendo-se realizado:

- Várias reuniões com membros do Grupo de Estudos GELEND da SPEDM, após contacto destes com o GODOM, para apresentação da problemática e do estado da arte sobre os doseamentos da vitamina D.
- Alteração da idade dos participantes no estudo.

Protocolo do Estudo

A vitamina D é um dos factores mais importantes na regulação da homeostasia do metabolismo fosfo-cálcico. Esta homeostasia é fundamental para a realização de processos celulares, funções neuro-musculares e mineralização óssea. Mais recentemente, outras importantes funções têm sido associadas à vitamina D, nomeadamente, efeitos protectores na ocorrência de certos tipos de doenças autoimunes (como por exemplo diabetes mellitus tipo 1), de neoplasias como as da mama, próstata e cólon e ainda de doenças cardiovasculares. Em oncologia, têm sido descritas acções da vitamina D tais como inibição da proliferação e diferenciação de células tumorais bem como de inibição da angiogénese e ainda de

indução da diferenciação das células imunológicas. Relativamente às doenças cardiovasculares, o défice de vitamina D tem sido associado a aumento da insulinoresistência, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença coronária, calcificação vascular periférica e aterosclerose em geral. A sua deficiência tem sido ainda associada a fibromialgia, osteoartrose, quedas e fracturas osteoporóticas, nomeadamente em populações mais idosas.

Existe uma grande variabilidade da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], não só devido à ingestão alimentar, mas principalmente pela exposição solar dos indivíduos. Vários estudos têm revelado uma elevada prevalência de deficiência em vitamina D, mesmo em áreas geográficas com grande exposição solar.

Também alguns estudos sugerem que a ingestão de vitamina D na população portuguesa seja inferior às actuais recomendações da Comissão Europeia.

Actualmente considera-se que a melhor forma de avaliar o estado funcional em vitamina D é o doseamento da concentração da 25(OH)D no sangue.

Assim, será importante avaliar o “status” de vitamina D numa amostra da população portuguesa em duas épocas do ano.

Objectivo do estudo

O objectivo principal do estudo é o de avaliar os níveis séricos de vitamina D numa amostra de adultos portugueses, em duas épocas do ano.

Participantes

Ana Paula Barbosa
 Conceição Godinho
 Ema Leite
 Isaura Rodrigues
 Luís Galaio
 Mário Rui Mascarenhas
 Olena Shapovalova
 Raquel Romão
 Rita São Pedro
 Luís Galaio

Mário Mascarenhas
 Coordenador do Grupo de estudos

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo dos Tumores da Supra-Renal (GET-SR) da SPEDM – Ano 2013



Secretariado: Ana Paula Marques, Inês Sapinho e Isabel Paiva (Coordenadora).

O GET-SR realizou a primeira reunião de 2013 em 25 de Janeiro, no decurso do Congresso Português de Endocrinologia, no Porto (Hotel Porto Palácio).

Na sequência dos vários trabalhos multicêntricos já realizados e apresentados, foi programado iniciar um levantamento, novamente multicêntrico, dos “incidentalomas” da suprarrenal, dado o grande número de doentes com esta patologia que ocorre às Consultas de Endocrinologia. Foi decidido incluir os casos diagnosticados desde 2005, uma vez que se verifica uma razoável uniformidade de

métodos de diagnóstico e de orientação terapêutica nestes últimos anos.

Sendo que a Dr^a Marta Ferreira já tinha iniciado a elaboração de uma “ficha de recolha de dados” para estes tumores, ficou encarregada de a rever e eventualmente, completar. A adaptação desta ficha, de modo a permitir uma mais fácil utilização do programa IPSS para o tratamento dos resultados, foi proposta pelo Dr. Pedro Marques, que se encarregou de a realizar.

Foi agendada uma Reunião para Maio, em dia a definir em função dos resultados do trabalho efetuado.

As dificuldades entretanto verificadas na maior parte dos centros, quanto à recolha dos dados, levou a que esta Reunião tivesse

sido adiada para Outubro, no sentido de permitir a obtenção de uma casuística com alguma significância. Assim, a 2ª Reunião decorreu durante a manhã de 12 de Outubro, na Biblioteca da UGI Médica 1 e do Serviço de Endocrinologia do CHUC.

A Dra. Inês Sapinho informou que quatro centros (H. Braga, H. de Gaia, H. Stº António e H. Amadora) tinham recolhido dados de cerca de 165 casos. Apesar de haver informação da possibilidade de mais alguns registos, foi considerada uma amostra insuficiente para ser considerada como representando a realidade nacional, mas podendo permitir a apresentação de alguns “resultados preliminares”. A Dra. Marta Ferreira ficou encarregada de trabalhar os dados existentes no sentido de avaliar a possibilidade da sua apresentação no XV Congresso Português de Endocrinologia, Janeiro 2014.

A Dra. Inês fez também a apresentação dos aspetos principais do estudo endócrino e imagiológico destes tumores. Assim, e respondendo à solicitação para participação do GET-SR no Simpósio conjunto SPEDM/SEEN a realizar-se no Congresso, foi nomeada como representante do Grupo, com a apresentação da comunicação “Avaliação Endócrina dos Incidentalomas da SR”. Caso seja oportuno, serão integrados alguns dos resultados parciais já referidos.

Em consequência das dificuldades sentidas pelos colegas no que refere a disponibilidade de tempo para recolha de dados clínicos com vista à obtenção de casuísticas multicêntricas representativas das realidades nacionais, o formato da Reunião do Grupo no próximo ano será alterado. Nesse sentido, foram discutidas várias alternativas, tendo-se optado pela realização de uma Reunião aberta a todos os membros da SPEDM, tendo como base a discussão de casos clínicos.

Para permitir o acolhimento de um número mais alargado de participantes, foi resolvido que se realizaria nos Auditórios dos CHUC – HUC, ocupando uma manhã de sábado (entre as 9,30 h e as 14 h) do mês de Outubro. Será oportunamente feita a publicitação da data e respetivo programa.

Finalmente, e após avaliação dos dados recolhidos pelos Centros participantes, foi possível à Drª Marta Ferreira elaborar um trabalho a propor para apresentação no XV Congresso de Endocrinologia, com o título: “*Incidentalomas da supra-renal: resultados preliminares de um estudo multicêntrico*”.

Com base nos dados enviados por: Centro Hospitalar do Porto¹, Hospital Fernando Fonseca², Hospital de Braga³, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho⁴ e Hospital das Forças Armadas⁵ e tendo a co-autoria de: Marta Almeida Ferreira¹, Inês Sapinho², Susana Garrido¹, Maria Pereira³, Maria João Oliveira⁴, João Silva⁵ e Grupo de Estudo de Tumores da Suprarrenal.

O secretariado do Grupo de Estudo dos Tumores da Suprarrenal agradece ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos CHUC-HUC, bem como à UGI Médica 1 a cedência da Biblioteca para a sua Reunião de 12 de Outubro.

Isabel Paiva
Coordenadora do Grupo de Estudos dos Tumores
da Supra-Renal

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Tiróide (GET) da SPEDM – Ano 2013



O Grupo de Estudos da Tiróide (GET) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) desenvolveu ao longo do ano de 2013 várias atividades, incluindo 4 reuniões regulares e duas jornadas científicas: 1ª Reunião Conjunta com o Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina (GECE) e Reunião de Outono do GET.

A 1ª reunião breve e organizativa decorreu no dia 26 de Janeiro de 2013 durante o XIV Congresso Português de Endocrinologia/64ª Reunião Anual da SPEDM tendo sido nomeada a nova direção do GET, que passou a ser coordenado pelo Dr. Luís Raposo. Foram nomeados como secretários a Dra. Ana Paula Marques e o Dr. Fernando Rodrigues.

A 2ª reunião do GET realizou-se no dia 13 de Abril de 2013 no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Durante esta reunião foram discutidas propostas de estudos epidemiológicos no âmbito da patologia tiroideia, com destaque para a avaliação da prevalência nacional da disfunção tiroideia e da tiroidite autoimune. Foi também feito um ponto da situação sobre as recomendações nacionais sobre o aporte de iodo.

A 3ª reunião do GET e 1ª Reunião Conjunta com o Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina (GECE) ocorreu no dia 25 de Maio de 2013 no Porto, na Fundação Cupertino Miranda e teve o apoio do Laboratório Genzyme. Esta reunião, organizada pela Dra. Maria João Oliveira, anterior coordenadora do GET, teve como tema “o Carcinoma Diferenciado da Tiróide – desafios no tratamento” e foi destinada a Endocrinologistas, Cirurgiões e especialistas em Medicina Nuclear, que habitualmente tratam doentes com esta patologia. Reuniu mais de uma centena de médicos e teve a participação de elementos dos 2 grupos de estudo e ainda de outros

especialistas em Cirurgia da tiróide, Medicina Nuclear e Anatomia Patológica. Teve ainda a colaboração especial da Prof Rosselli Elisei (Endocrinologia – Pisa) que apresentou nesta reunião os estudos HiLo e Estimabl (tratamento ablativo com baixa atividade de Iodo 131). Nesta reunião foram tratados diversos temas: carcinoma papilar de baixo risco - tratamento cirúrgico e terapêutica com Iodo 131; tratamento da doença recorrente/persistente em gânglios linfáticos cervicais – tratamento cirúrgico, Iodo 131 e tratamento médico; marcadores moleculares nas lesões foliculares e na estratificação do risco no carcinoma diferenciado da tiróide. Por último foram ainda discutidos 3 casos clínicos que constituíram desafios no diagnóstico e tratamento do carcinoma diferenciado da tiróide.

A 4ª reunião do GET, organizada pela presente direção do grupo de estudos, realizou-se na Batalha no dia 2 de Novembro de 2013 e teve o patrocínio do Laboratório Merck-Serono. Para além do convite aos sócios da SPEDM e membros do GET foi ainda feito um convite especial aos membros do GECE. Participaram nesta reunião, que incluiu a reunião regular e a Reunião de Outono do GET, cerca de 40 médicos, maioritariamente membros do GET e do GECE. No início da manhã realizou-se a reunião regular em que foram admitidos 9 novos membros e em que se discutiram os avanços nas propostas de estudos epidemiológicos na área da disfunção tiroideia e da tiroidite crónica autoimune e a participação do GET na Reunião Anual da SPEDM de 2014. Apresentou-se ainda a proposta de realização de estudo por espectroscopia de RMN na investigação do risco de malignidade em nódulos da tiróide. De seguida, teve início a Reunião de Outono do GET, que se prolongou até ao fim da tarde e que teve a seguinte ordem de trabalhos: *Journal Club*; discussão de 2 casos clínicos; apresentação das recomendações do grupo de trabalho do GET sobre citologia da tiróide; comunicações e mesa redonda sobre o

tema “Terapêutica com novos fármacos no carcinoma da tiróide em Portugal – proposta de harmonização das indicações, referênciação, seguimento e registo de dados; discussão das Normas de Orientação Clínica (NOC) no âmbito da tiroidologia, com especial destaque para a suplementação iodada na grávida, investigação do nódulo da tiróide e abordagem do carcinoma diferenciado e carcinoma medular da tiróide.

O GET participou ainda no XIV Congresso Português de Endocrinologia/64ª Reunião Anual da SPEDM, em 2013, através da realização de curso de ecografia e citologia da tiróide e da colaboração no 4th Meeting SEEN/SPEDM com o tema “Citologia aspirativa da tiróide”.

Por fim salienta-se o empenho do GET no apoio ao doente com patologia tiroideia e às associações que o representam. Nesse âmbito, participou na elaboração de folhetos para doentes sobre o tema “tratamento com hormona tiroideia” e apoiou a comemoração do dia mundial da tiróide pela associação de doentes – ADTI – no

parque da cidade do Porto, que incluiu uma caminhada pelo parque, uma aula de ginástica e um rastreio para a população em geral.

O GET continua envolvido em todas as actividades da SPEDM na área da tiroidologia e será responsável pela realização de novo curso de ecografia e citologia da tiróide e pela organização de painel de peritos sobre tiróide com apresentação e discussão de casos clínicos, durante o XV Congresso Português de Endocrinologia/65ª Reunião Anual da SPEDM que irá decorrer de 23 a 26 de Janeiro de 2014 em Vilamoura.

Luís Raposo

Coordenador do Grupo de Estudos da Tiróide

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo dos Tumores da Hipófise (GETH) da SPEDM – Ano 2013



Durante o ano de 2013, e até à data de 14/Novembro/13, o GETH teve 2 reuniões.

A primeira decorreu no Congresso Nacional, em Vilamoura, tendo sido apreciados e discutidos os seguintes pontos:

1. Marcação da reunião do GETH para dia 20/Abril/13, em local a decidir.
2. Delineado programa provisório.
3. Decidido convidar a Prof. Leonor Gomes a fazer uma palestra na próxima reunião.
4. Decidido manter a apresentação de casos clínicos.
5. Informado o Grupo da eventual possibilidade de uma casa farmacêutica poder suportar a despesa de haver uma pessoa a introduzir dados na base actual. Dado o problema ético e de confidencialidade, ficou decidido averiguar a possibilidade de esse trabalho ser feito por um elemento dos Serviços envolvidos, particularmente por internos, a serem remunerados, em condições a determinar.

O GETH realizou a sua Reunião de Primavera no dia 20/4/2013 no Hotel Vila Galé, Coimbra. Foi apresentado o seguinte programa:

- 9.45 h **A NeuroCirurgia nos Tumores da Hipófise – do passado ao presente**
Machado Carvalho – IPO, Porto
- 10.15 h **Casos Clínicos**
Moderadores: Luísa Raimundo e Luísa Cortez
“Macroprolactinomas: avaliação da resposta aos agonistas dopaminérgicos”
Mª Joana Santos, Rui Almeida, Olinda Marques
“Efeito da secreção de somatotrofina e IGF1 no metabolismo da glicose: cetoacidose como manifestação inaugural da acromegalia” – 3 casos clínicos
Mª Joana Santos, Rui Almeida, Olinda Marques
“Macroadenoma hipofisário persistente após repetidas intervenções terapêuticas”
Raquel G. Martins, Joana Couto, Machado Carvalho, Ana Paula Santos, Isabel Torres
- 11 h Café

11.30 h **Adenomas Familiares da Hipófise**

Raquel Martins – IPO, Porto

12 h **Casos Clínicos**

Moderadores: Olinda Marques e Isabel Torres

“Doença de Cushing Refratária: Caso Clínico”

Eduarda Resende, Joana Oliveira, Eva Iau, Paula Freitas, Josué Pereira, Davide Carvalho

“Macroadenoma hipofisário/quisto da bolsa de Rathke?”

Paula Mendes

“Walking on a non consensual area. Reviewing an atypical pituitary adenoma”

Bernardo Dias Pereira, Luísa Raimundo

“Uma imagem desafiadora”

Sequeira Duarte

Como consideração final, salienta-se a qualidade das palestras apresentadas, em termos de perspectiva histórica, interesse científico, actualidade e formais

Foi proposto, como próximo trabalho do Grupo, a recolha dos casos de adenomas familiares isolados da hipófise, entre os diferentes hospitais, para o que a Dra. Raquel Martins e a Prof. Leonor Gomes irão elaborar um protocolo de recolha de dados.

No sentido de promover a participação de todos, foi proposto e aceite que 3 elementos e respectivos Serviços fossem sorteados, em cada reunião, para que dois desses elementos, apresentassem, na reunião seguinte, temas ou casos clínicos.

Os Serviços sorteados foram os do Hospital Vale do Sousa (Dra. Mariana Martinho), Braga (Dra. Olinda Marques) e Curry Cabral (Dra. Luísa Cortez).

Está agendada a reunião de Outono para 16/Novembro, em Penela, com o seguinte programa:

9.30 h **Reunião dos elementos do GETH**

Informações

Eleição do novo Coordenador

10.00 h **Apresentação e discussão do protocolo de recolha de dados dos adenomas familiares da hipófise**

Raquel Martins, Leonor Gomes

- 10.30 h **Incidentalomas da hipófise**
Mariana Martinho
- 11.00 h Intervalo
Moderadores: Dr. Josué Pereira, Dra. Isabel Torres
- 11.30 h **Medical Treatment of Acromegaly**
Daniel Flanagan
- 12.00 h **Caso clínico**
Ana Palha, Luísa Cortez

O GETH agradece o apoio e incentivo da SPEDM, realçando o desejo de envolvimento em novos projectos e iniciativas.

Agradece ainda aos laboratórios Novartis Oncology e Ipsen, cujo patrocínio tornou possível a realização das reuniões nestes moldes, no ano de 2013

O GETH agradece o apoio e incentivo da SPEDM, realçando o desejo de envolvimento em novos projectos e iniciativas.

Isabel Torres
Coordenadora do Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise

15 de Novembro de 2013

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Tumores Neuroendócrinos (GETNE) da SPEDM – Ano 2013



Na reunião do GE-TNE de 10 de Novembro de 2012 foi votada por unanimidade a reeleição da Coordenação do grupo para o mandato 2013-2015. Assim, manteve-se a coordenadora Dra. Ana Paula Santos (Endocrinologia, IPO do Porto), bem como os secretários Prof. Dra. Maria João Bugalho (Endocrinologia, IPO de Lisboa) e Prof. Dr. José Manuel Lopes (Anatomia Patológica, HSJ/IPATIMUP).

Fazem parte actualmente do GE-TNE 40 elementos, pertencentes a 18 instituições (18 hospitais e IPATIMUP), distribuídos pelas especialidades de Endocrinologia, Cirurgia, Oncologia Médica, Gastrenterologia, Anatomia Patológica, Medicina Nuclear e Biologia Molecular e Radiologia de Intervenção. Manifestaram interesse e foram admitidos no GE-TNE 3 novos elementos.

Durante o ano de 2013 e, de acordo com os objetivos definidos no início do ano, o GE-TNE privilegiou a concretização do *Estudo Transversal de Caracterização das Neoplasias Neuroendócrinas em Portugal*, patrocinado pela IPSEN Portugal com o apoio da empresa de consultadoria científica Keypoint. A Coordenação e os elementos do GE-TNE, nomeadamente os investigadores principais (IPs) dos 15 hospitais onde o estudo está a decorrer (2 ainda em fase de aprovação), acordaram as variáveis a incluir na base de dados já disponível *on-line* (Abril). Deu-se início à obtenção dos consentimentos informados (a partir de Janeiro) e à inclusão de dados na base de dados (a partir de Setembro). No sentido de envidar esforços para que o projeto arrancasse no terreno, a Coordenação do GE-TNE reuniu com os IPs a 6 de Abril em Monte Real com o patrocínio da IPSEN Portugal. Foram entretanto obtidos 172 consentimentos informados, estando registados na base dados relativos a 16 doentes provenientes de 7 hospitais.

O GE-TNE realizou ainda em 2013 as seguintes atividades:

- Colaboração com a Comissão Organizadora do XIV Congresso Português de Endocrinologia, na realização de um Simpósio conjunto com a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO), uma sessão de discussão de casos clínicos de Tumores Neuroendócrinos – painel de peritos, que teve lugar a 26 de Janeiro, no Porto e na qual participaram vários elementos das diversas especialidades representadas no GE-TNE (Drs. Ana Paula Santos, Maria João Bugalho, José Manuel Lopes, Cristina Sanches, Isabel Claro, Isabel Fernandes, Maria José Sousa e Ana Paula

Moreira) bem como o presidente da SPO (Dr. Joaquim Abreu) e a Presidente da Assembleia Geral do Grupo de Investigação de Cancro Digestivo (GICD), Dra. Anabela Sá. Contou ainda com o Prof. Dermot O'Toole (Dublin), como palestrante estrangeiro. Esta sessão foi patrocinada pela IPSEN Portugal.

- Aquando da ENETS (European neuroendocrine Tumors Society) Conference, no dia 6 de março, decorreu em Barcelona, Espanha uma reunião do *ENETS European Neuroendocrine Tumor Registry* na qual participaram a Dra. Ana Paula Santos e o Prof. Dr. José Manuel Lopes.
- No dia 18 de Outubro realizou-se no Porto, Hotel da Música, o 3º *Network de TNE*, pela 1ª vez com formato de simpósio e inscrições abertas a participantes não-membros do grupo de estudos. O programa incluiu, para além de sessões científicas dirigidas a clínicos com interesse na área (TNE bronco-pulmonares, novas terapêuticas), uma mesa redonda visando o quotidiano do doente com TNE (participação de nutricionista, psicólogo, enfermagem). Terminou com um debate aberto ao público em geral com a participação de 3 doentes e 4 clínicos, animado por um jornalista em formato “Prós e Contras”. Teve como comissão organizadora os Drs. Ana Paula Marques (ULS Matosinhos), Cláudia Amaral (CHP), Gustavo Rocha (CHVN Gaia/Espinho), Mariana Martinho (H. Tâmega e Sousa), Raquel Martins (IPO-Porto) e Ana Paula Santos (IPO-Porto). Foi patrocinado pela IPSEN Portugal, Novartis Oncology, Pfizer Oncology, AAA-Advanced Accelerator Applications, Sirtex e Roche.
- Como habitualmente no *Dia Mundial de Sensibilização para os Tumores Neuroendócrinos*, a 10 de Novembro de 2013 o GE-TNE em parceria com a *Novartis Oncology* associou-se a esta comemoração, através da sua divulgação em órgãos de comunicação social e internet, nomeadamente as redes sociais mais utilizadas como o *Facebook* e *Twitter*.

Ana Paula Santos
Coordenadora do Grupo de Estudos dos Tumores Neuroendócrinos

15 de Novembro de 2013



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Agenda

INTERNACIONAIS

14th ESE Postgraduate Training Course in Clinical Endocrinology

10 a 12 de Abril de 2014, Vilnius, Lithuania
<http://www.es-hormones.org/meetings/>

16th European Congress of Endocrinology (ECE 2014)

03 a 7 de Maio de 2014, Wroclaw, Poland
<http://www.ece2014.org/>

12th International Congress on Obesity

17 a 21 de Março de 2014, Kuala Lumpur, Malaysia
<http://www.iaso.org/events/>

16th International Congress of Endocrinology held jointly with The Endocrine Society's

96th Annual Meeting & Expo (ICE/ENDO 2014)

21 a 24 de Junho de 2014
<https://www.endocrine.org/meetings/ice-endo-2014>

23ª Reunião da American Association of Clinical Endocrinologists

14 a 18 de Maio de 2014, Las Vegas, Nevada
<http://am.aace.com/>

21st European Congress on Obesity

28 a 31 de Maio de 2014, Sofia, Bulgaria
Contact: European Association for the Study of Obesity
<http://eco2014.easo.org/>

American Diabetes Association 74th Scientific Sessions

13 a 17 de Junho de 2014, San Francisco, CA, USA
<http://www.diabetes.org/home.jsp>

38th Annual Meeting of the European Thyroid Association

06 a 10 de Setembro de 2014, Santiago de Compostela, Spain
<http://www.eurothyroid.com/futureevents.html>

13th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health

21 a 24 de Maio de 2014, Lisbon, Portugal
<http://www.escrh.eu/>

NACIONAIS

4º Congresso da Associação Luso Galaica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

10 a 11 de Janeiro de 2014, Hotel Tiara Park Atlantic Porto
www.acropole-servicos.pt

Academia de Diabetes

3º Curso para Médicos de Medicina Geral e Familiar

13 a 17 de Janeiro, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João

XV Congresso Português de Endocrinologia e 65ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

23 a 26 de Janeiro de 2014, Marinotel, Vilamoura
www.spedm.org

4ªs Jornadas de Diabetologia em Medicina Familiar da Região Sul

31 de Janeiro e 1 de Fevereiro de 2014, Ericeira, Hotel Vila Galé Ericeira
Secretariado: www.prismedica.pt

8ªs Jornadas do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

7 e 8 de Fevereiro de 2014, Hotel Meliá, Aldeia dos Capuchos
Secretariado: jornadas.med.nuclear_hgo@cognicao.pt

Reunião do Grupo de estudo de Dislipidemias "Dislipidemias – dos números aos doentes"

15 de Fevereiro de 2014, Porto

IX Congresso Português de Osteoporose

29 Fevereiro a 1 de Março, Hotel Meliá, Aveiro
www.spodom.org

XX Curso Pósgraduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Curso Avançado de Endocrinologia

27 a 29 de Março, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João

1º Curso para Medicina Interna

12 a 17 de Maio, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João

XIII Jornadas de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Minho

30 e 31 de Maio de 2014, Hotel Meliá Braga

6ªs Jornadas Nortenas Diabetologia Prática em Medicina Geral e Familiar

11 e 12 de Julho, Braga, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João

XIII Jornadas de Diabetes da Madeira e 4º Simpósio da Tiróide

16 e 17 de Outubro de 2014

18ªs Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra

6 a 8 de Novembro de 2014



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Índice de autores

- Abreu, R., 153
 Abreu, S., 114
 Afonso, A., 135, 136, 155, 163
 Afonso, L.P., 124
 Agapito, A., 116, 119, 135, 136, 145, 151, 153, 155, 161, 163, 175, 178
 Aguiar, D., 162
 Alarcão, J., 171
 Albuquerque, I., 165
 Almeida Ferreira, M., 107, 138, 148, 159, 167
 Almeida Palha, J., 108
 Almeida, A., 112
 Almeida, J., 161
 Almeida, R., 112, 115, 117, 121, 126, 131, 141, 144, 148, 151, 159, 174, 176
 Alvelos, M.I., 151
 Alves, M., 125, 129, 157, 162, 170
 Alves, V., 142, 143
 Amaral, C., 126, 131, 144, 148, 159, 167, 176
 Amaro, T., 112
 Andrade, A.G., 163
 Andrade, S., 116
 André, S., 143, 169
 Anjo, D., 131
 Anselmo, J., 109, 164
 Antunes, L., 124
 Aragüés, J.M., 148
 Aragués, J.M., 157
 Ares, J., 117
 Arraez Monllor, M., 156
 Ascensão, R., 171
 Augusto, M., 171
 Azevedo, F., 148
 Azevedo, I., 124, 125, 173
 Azevedo, T., 110, 1340139
- Baldaia, R., 123, 170
 Ballester Sajardo, R., 156
 Balsa, A.M., 131, 136
 Baptista, P., 135
 Baptista, R., 134
 Barata, J., 117
 Barbosa, A.P., 127, 127, 157, 166
 Barreiro Conde, J., 164, 166, 173
 Barreiros, E., 157
- Barreiros, L., 157
 Barros, L., 136, 173
 Basto, C., 147
 Bastos, M., 155, 163, 173
 Bateira, P., 112, 126
 Batista, C., 149
 Batista, F., 115
 Batista, R., 112, 133
 Bellido, V., 117
 Belo, A., 171
 Belo, S., 125, 137, 147, 162
 Bicho, M., 122, 127, 158, 166
 Bikker, H., 109
 Bogalho, P., 178
 Borges, F., 112, 115, 126, 131, 132, 141, 159, 167, 174, 176
 Borges, M., 171
 Borges, T., 167
 Branco, P., 117
 Brandão, P., 147
 Bravo, F., 144
 Brites, C., 148
 Brito, M.J., 114, 147
 Bueno Ferreira, L., 133
 Bugalho, M.J., 108, 110, 120, 124, 132, 151, 161
- Cabanas Rodríguez, P., 164, 166, 173
 Cabral, R., 109
 Cabrera, R., 110
 Caldas, A.R., 112, 122, 126, 131, 144, 145, 148, 159, 167, 172, 174, 176
 Caldeira, D., 171
 Câmara, P., 147
 Cameselle-Teijeiro, J.M., 112
 Camolas, J., 114, 118
 Campos, J.C., 164
 Campos, M.J., 146
 Campos, P., 109
 Canelas, C., 174
 Canha, A., 112, 167
 Capela, J., 137
 Cardoso, C., 115
 Cardoso, H., 144
 Cardoso, L., 108, 111, 129, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 170, 171, 173, 174
- Cardoso, L.M., 120, 163
 Cardoso, M.H., 145, 167
 Cardoso, R., 165
 Carinhas, M.J., 122, 138
 Carmezim, I., 174
 Carmo, F., 124
 Carmona, S., 131, 144
 Carreira, M., 116
 Carrilho, F., 108, 111, 112, 120, 121, 129, 133, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 170, 171, 173, 174
 Carrilho, N., 135, 136
 Carvalho, A., 109, 126, 130, 144, 148, 176
 Carvalho, C., 122
 Carvalho, D., 118, 119, 123, 137, 140, 141, 142, 143, 146, 147, 150, 156, 160, 162, 169, 170, 172, 175, 177, 178
 Carvalho, I., 148, 160
 Carvalho, M.I., 129
 Carvalho, R., 121, 126, 144, 148, 164
 Casal, F., 117
 Casanova, J., 121
 Casanueva, F.F., 116
 Castedo, J.L., 140, 178
 Castelo-Branco, C., 172, 175
 Castro, J.M., 135
 Castro, P., 112
 Castro, R.N.F. 172
 Castro-Feijóo, L., 164, 166, 173
 Castro Henriques, A., 117
 Catarino, A., 144
 Catarino, A.L., 138
 Cavaco, B., 112, 124
 Cavalheiro, M., 112
 Celestino, R., 112
 Cerveira, F., 129
 César, R., 164
 Church, D., 170
 Cid, O., 138
 Coelho, C., 153
 Coelho, R., 128
 Coelho Gomes, A., 114, 122, 158
 Cordeiro, M.C., 120, 138, 158
 Correia, A.S., 130
- Correia, F., 149, 169
 Correia, R., 142, 143
 Correia Santos, N., 108
 Cortez, L., 155, 161, 163
 Cortez-Dias, N., 171
 Costa, A., 167
 Costa, G., 108, 111, 121
 Costa, J., 137, 142, 143, 171
 Costa, L., 109, 128, 137
 Costa, M., 116
 Costa, M.M., 140
 Costa, N., 135
 Costa, P., 109
 Cotter, J., 108
 Coutinho, J., 136
 Coutinho, J.M., 119, 135, 145, 161
 Couto, J., 114, 124, 125, 136, 173
 Couto Carvalho, A., 108, 167
 Couto de Carvalho, A., 112, 131, 159, 174
 Cruz, F., 175
 Cunha, F.M., 140
 Cunha, M.J., 164
 Cunha, N., 110, 134
 Cunha, P., 108
 Cunha Guimarães, R., 160
- da Costa, M. 112, 167
 da Silva Vieira, M. 113, 128, 130, 143, 161, 166, 168, 178
 Dantas, R., 131, 136, 149, 155, 161, 163, 170, 171, 173
 Delgado, E., 117
 Dias, T., 136
 Dias Pereira, B., 120, 131, 138, 139, 144, 152, 158
 Díaz, L., 117
 Diéguez, M., 117
 Dinis, I., 165
 do Carmo, I. 118, 122, 127, 147, 157, 158, 166
 do Vale, S. 114, 122, 123, 132, 145, 158
 Domingues, R., 124, 178
 Donato, P., 171
 Dores, J., 115, 117, 122, 138, 176
 Duarte, A., 132
 Duarte, C., 135
 Duarte, H., 109, 128

- Duarte, L., 138, 141, 144
Duarte, S., 113, 130
- Eloy, C., 112, 160
Escera, C., 122, 158
Espadinha, C., 124
Espírito Santo, R., 116, 119, 151, 163
Esteves, C., 123, 147, 150, 160, 170
- Fagundes, M.J., 147
Fareleira, F., 171
Farracho, L., 127
Fernandes, A., 149
Fernandes, G., 133
Fernandes, L., 135, 148
Fernandes, P., 133
Fernandes, V., 121, 125, 151
Ferreira, B., 109
Ferreira, E., 162
Ferreira, F., 157
Ferreira, M., 112, 114, 131, 159, 165, 174, 176
Ferreira, M.A., 126, 144
Ferreira, N., 162
Ferreira, R., 107, 113, 117, 123, 130, 158, 177
Ferreira de Almeida, M., 146, 154, 162
Figueiredo, J., 146
Figueiredo, P., 139
Fiúza, M., 171
Fonseca, A., 136
Fonseca, F., 135, 145, 153, 155, 163, 175
Fonseca, M.A., 115
Fonseca, R., 107, 113, 117, 123, 130, 158, 177
Font, P., 137
Forjaz Sampaio, A., 164
Forte, D., 155
Fortuna, J., 162
Freitas, A., 118, 119, 150
Freitas, C., 112, 126, 131, 132, 141, 144, 148, 159, 167, 176
Freitas, P., 118, 119, 150, 169, 172, 175, 177
- Gama, F., 116, 145
Garcia, H., 136
García Zafra, M.V., 156
Garrão, A., 138, 141, 144
Garrido, S., 112, 115, 126, 131, 138, 144, 148, 159, 167, 174, 176
Gaspar da Rocha, A., 112
Gentil, J., 147
Gerhard, R., 107
Giestas, A., 167, 176
Gil Gómez, E., 156
Gimba, E., 133
Girão, F., 174
Goday, A., 149
Godinho, C., 122, 129, 160, 176
Godinho de Matos, L.M., 136
- Godinho de Matos, M.L., 135
Gomes, A.R., 122, 123, 132, 145
Gomes, D., 139
Gomes, L., 121, 146, 153, 154, 155, 161, 165
Gonçalves, A., 115, 127, 128, 134, 135, 166
Gonçalves, I., 148, 151
Gonçalves, J., 122, 138
Gouveia, M., 171
Gouveia, S., 120, 121, 133
Graça, F., 160, 178
Graça, J., 147
Grupo de Estudos de Tumores da Supra-renal 159
Guardia Baena, J.M., 156
Guedes, T.P., 116
Guelho, D., 108, 111, 120, 121, 129, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 170, 171, 173, 174
Guerra, F., 140
Guerra, S., 121
Guerreiro, M., 118
Guimarães, J., 131, 136, 155, 163, 165
Guimarães, J.T., 154
Guimarães, R., 148
- Hans, D., 166
Hermanns, P., 109
- Ilhéu, O., 134
Ismail, H.S., 135
- Jácome de Castro, J., 109, 169
Jácome, M., 173
Jorge, E., 118
Jorge, G., 150, 156
Justino, M., 153
- Kozarzewski, M., 148
- Lacerda Nobre, E., 154, 168
Laires, P., 171
Lalanda, C., 128, 154, 168
Langer, J., 115
Lau, E., 118, 119, 140, 150, 169, 172, 175, 177, 178
Lazaro, A., 135, 136
Leitão, F., 133
Leite, B., 135
Leite, V., 110, 112, 113, 120, 124, 128, 130, 137, 152
Lemos, J., 174
Lemos, M., 110
Lemos, M.C., 151
Lima, J., 112
Limbert, E., 111, 113, 138
Lobo, C., 112, 136
Lobo, M.F., 118, 119, 150
Loewenthal, C., 141
Lopes, A., 109, 169
Lopes, C., 109, 169
Lopes, F., 109, 128
Lopes, H., 139
- Lopes, L., 109, 141, 178
Lopes, M.C., 129, 176
Lopes Pereira, M., 125
López, D., 148
López Eugenio, A., 156
Louro, N., 174
Lucena Sampaio, I., 109, 128
Luís, D., 157
Lunet, N., 133
- Macedo, D., 111, 113, 120, 128, 166
Madureira, D., 129, 137, 152, 176
Magalhães, A., 137, 162
Magalhães, J., 175
Magalhães, M., 144
Maia da Costa, J., 149
Manita, I., 120, 131, 138, 139, 144, 158
Marcelino, M., 109, 169
Marinho, C., 136
Marques, C., 149
Marques, H., 138
Marques, O., 121, 125, 151, 157
Marques, P., 108, 110, 121, 130, 151, 166, 178
Marques, R., 162
Martín Martins, J., 114
Martínez Fuerte, R., 171
Martínez González, L., 156
Martins, A.F., 114, 122, 123, 132, 145
Martins, A.R., 117
Martins, C., 153
Martins, D., 130
Martins, J., 118, 148
Martins, J.M., 122, 123, 132, 145, 158
Martins, L., 117
Martins, M.J., 112, 133
Martins, R., 114, 125, 136, 173
Martins, R.G., 124
Martins, S., 116, 154
Martins, S.R., 171
Martins, T., 110, 134, 139
Mascarenhas, M., 115, 128, 134, 135, 147, 148, 154, 157, 168
Mascarenhas, M.R., 127, 157, 166
Mateus, A.L., 147
Matos, A.C., 120, 131, 138, 139, 144, 158
Matos, L., 119, 145, 163
Máximo, V., 112
Mello e Silva, A., 168
Melo, M., 111, 112, 133, 136
Melo, P., 164
Mendes, C., 110
Mendes Almeida, M., 135
Menéndez, E., 117
Meneses, J., 150
Menezes Nunes, J., 141, 142, 143, 160, 175
- Mesquita, J., 165
Milheiro, A., 135
Miltenberger-Miltenyi, G., 123, 132
Mirante, A., 165
Moniz, C., 107, 113, 117, 123, 130, 158, 177
Monteiro, A.M., 157
Monteiro, J., 166
Monteiro, M.P., 116
Morais, T., 116
Moreira, P., 118
Moreno, C., 108, 111, 120, 121, 129, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 170, 171, 173, 174
Mosteiro, M., 121
Mota, M., 178
Mota-Vieira, L., 109
Moura, M., 112
Moura, M.M., 124
Moura, P., 139, 164
Muras, J., 148
- Nascimento, M., 164, 166, 173
Nave, M., 138
Neto, H., 148
Netto, E., 113
Neves, C., 123, 145, 147, 150, 153, 155, 161, 163, 170, 175
Neves, S., 151
Nobre, E., 115, 128, 134, 135
Nogueira, C., 146, 173
Nora, M., 116
Novais, I., 167
Nunes da Silva, T., 120, 131, 138, 139, 144, 158
Nunes, J.S., 145
Nunes, V., 153
- Oliveira, A., 142, 143
Oliveira, A.J., 140, 150, 162
Oliveira, J., 118, 119, 140, 150, 169, 172, 175, 177
Oliveira, J.C., 131, 144, 172
Oliveira, M., 117, 123, 130, 135, 177
Oliveira, M.J., 151, 159, 167
Oliveira, P., 146
Ortiz, S., 156
- Paiva, I., 121, 129, 139, 146, 149, 154, 155, 159, 161
Paiva, S., 133, 139, 162, 164
Palha, A., 153, 155, 161, 163, 175
Palha, A.M., 134
Palma, I., 131, 148, 172, 176
Parreira, B., 121
Pascual de Riquelme, M., 156
Passos, D., 109
Patrício, I., 162
Pedro, R., 129, 176
Pedrosa, C., 165
Pedrosa, T., 130
Peixoto, A., 173
Peixoto, J., 112

- Pereira, C., 178
Pereira, C.S., 131, 136
Pereira, J., 142, 143
Pereira, M., 149, 159
Pereira, M.C., 120, 143, 166, 168
Pereira, M.T., 112, 115, 131, 138, 159, 174, 176
Pereira, S.S., 116
Pereira, T., 126, 144, 148, 167
Pereira-Duarte, C., 109
Pérez, B., 142, 143
Pestana Silva, R., 140
Picas Carvalho, D., 149
Pichel, F., 172
Pignatelli, N., 153
Piloto, E., 115, 128, 134, 135, 154, 168
Pimenta, T., 140
Pinheiro, J.M.V., 172
Pinheiro, L., 171
Pinto, C., 122, 138
Pinto, D.S., 166
Pinto, F., 111
Pinto, L., 121
Pinto, R., 154
Pinto, S., 148
Pires, L., 108, 111
Pohlenz, J., 109
Poínhos, R., 149
Polónia, J., 167
Ponte, C., 164
Pópulo, H., 134
Portugal-Nunes, C., 108
Portugal, J., 120, 131, 138, 139, 144, 158
Póvoa, A., 167
Pratas, S., 142, 143
Prazeres, H., 110, 112, 133
Prazeres, S., 129, 137, 152, 176
Pubul Nuñez, V., 166

Queirós, J., 156, 172

Rafael, A., 158
Rafael, L., 154
Raimundo, L., 120, 138, 148, 158
Ramos, A.R., 157
Ramos, H., 172
Ramos, I., 160
Raposo, L., 112, 133

Ratão, P., 108
Rebelo, O., 164
Reis, R., 168
Resende, E., 109, 114, 128, 164, 166, 173
Ribeiro, C., 111, 120, 133, 162
Riestra, M., 117
Rios, E., 160
Rocha, G., 151, 167
Rodrigues, A., 162
Rodrigues, A.L., 109
Rodrigues, D., 129, 146, 149, 155, 162, 170, 171, 174
Rodrigues, E., 140, 141, 142, 143, 160, 175
Rodrigues, F., 110, 134, 139
Rodrigues, H., 135
Rodrigues, I., 129, 160, 176
Rodrigues, P., 178
Romão, R., 129, 176
Roque, R., 143
Rosário, F., 138, 141, 144
Ruas, L., 108, 111, 129, 139, 153, 164, 174
Rui Mascarenhas, M., 118

Sá, J.J., 123, 170
Sá, M., 114
Sabino, T., 116, 119, 151, 163
Sagarribay, A., 155
Sajoux, I., 149
Salgado, C., 112, 134
Salgado, L., 108, 109
Sampaio, R., 132
Sanchez, C., 124, 125, 173
Sánchez Bermúdez, A.I., 156
Santos, A., 116
Santos, A.C., 169, 172, 175, 177
Santos, A.I., 131, 144
Santos, A.P., 114, 124, 125, 136, 173
Santos, C.C., 116
Santos, J., 110, 134, 139
Santos, M.J., 121, 125, 151
Santos, O., 118
Santos, R., 113, 130
São José, M., 164
Sapinho, I., 153, 159
Saraiva-Santos, D., 167
Saraiva, A., 123
Saraiva, C., 107, 117, 137, 158

Saraiva, J., 108, 111, 120, 121, 129, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 165, 170, 171, 173, 174
Saraiva, M., 107, 113, 117, 130, 158, 177
Sarmiento, A., 169, 172, 175, 177
Schmitt, F., 107
Selinger, L., 122, 158
Semple, R.K., 170
Sequeira Duarte, J., 123
Serra, F., 107, 113, 117, 123, 130, 137, 158, 177
Serra, F.A., 152
Serrão, R., 169, 172, 175, 177
Shevets, R., 176
Sierra-Martínez, L., 171
Silva Nunes, J., 116, 163
Silva-Costa, T., 118, 119, 150
Silva, A.I., 157
Silva, A.L., 124
Silva, A.M., 112, 126, 132, 144, 148, 167, 174, 176
Silva, C., 115
Silva, I., 129, 176
Silva, J., 109, 159, 169, 175
Silva, J.D., 117
Silva, M., 129, 176
Silva, R., 130
Silveira, J., 172
Simão, A., 130
Simões, H., 107, 137, 158
Simões, V., 127, 166
Simões-Pereira, C., 165
Simões Pereira, J., 113, 120, 132, 143, 163, 166, 168, 178
Soares, C., 167
Soares, O., 109, 128
Soares, P., 112, 133, 134
Sobral Violante, L., 109, 128
Sobrinho, L.G., 152
Sobrinho-Simões, M., 112
Sousa, B., 177
Sousa, I., 109, 164
Sousa, M., 151
Sousa, M.J., 125
Sousa, N., 108
Sousa, R., 171
Sousa, V., 155
Sousa, Z., 147
Souto, S., 125, 157

Tavares, C., 112, 133, 134
Tavares, P., 119, 135, 136, 145, 161
Tavares, T., 156
Teixeira, A., 168
Teixeira, C., 114
Teixeira, D., 118
Teixeira, J.P., 109, 128
Teixeira, M., 173
Teixeira, S., 112, 131, 159, 167, 176
Tiago Guimarães, J., 146, 162
Tomás, R., 153
Torres, I., 114, 124, 125, 136, 173
Tortosa, F., 156
Travancinha, C., 113
Tristao, E., 149

Valadas, C., 142, 143
Vale, A.M., 141
Vale, S., 135
Valente, V., 112, 167
Valentim, H., 135
Valido, F., 110, 134
Vara Luiz, H., 120, 131, 138, 139, 144, 158
Vasconcelos, C., 107, 113
Vaz, C., 153
Vaz Carneiro, A., 171
Veiga, M.Z., 168
Veloza, A., 120, 138, 158
Vicente, N., 108, 111, 120, 129, 136, 139, 146, 149, 153, 154, 155, 159, 161, 163, 170, 171, 173, 174
Vieira, A., 159, 174
Vieira, R., 141
Vieira, T., 142, 143
Vila Lobos, M.I., 135
Vilar, H., 111, 120, 128
Vilaverde, J., 107, 122, 126, 138, 148, 167, 176
Vinagre, J., 112
Vinha, E., 146
Violante, L., 124, 125
Vitorino, H., 168
Vivente, N., 162

Wessling, A., 157

