

Editorial

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo* é o órgão oficial da SPEDM e como tal deve espelhar a nossa sociedade e todos os seus membros. Todos os Endocrinologistas Portugueses devem-se rever nela com orgulho. Queremos que traduza as nossas actividades, os nossos projectos, a posição da Endocrinologia Portuguesa no Mundo.

Por isso apelamos a todos os colegas no sentido da sua colaboração – enviando casos clínicos de interesse, pela sua forma de apresentação, evolução clínica, soluções terapêuticas utilizadas ou raridade. Enviando propostas de protocolos de actuação ou protocolos em uso nos respectivos serviços, enviando séries e finalmente apresentando resultados de investigação clínica ou laboratorial. Salientamos que a publicação de protocolos de trabalhos na nossa revista será uma forma de dar a conhecer projectos e angariar a colaboração de todos para a realização de trabalhos a nível nacional.

Também a RPEDM poderá servir de agregadora no sentido de se conseguirem séries de patologias raras representativas da realidade nacional. Retirar proveito das nossas dimensões e da nossa união conseguindo séries portuguesas bem estruturadas, com dados consistentes e fiáveis é um objectivo com possibilidade de resultados a curto prazo.

Serão as características próprias e diferentes da revista que servirão de base para a sua indexação na Pubmed. Nesse sentido também queremos reforçar o aspecto da língua portuguesa, falada por mais de 260 milhões de pessoas, a quinta língua mais falada no mundo como língua nativa e a terceira mais falada no mundo ocidental. Deverá pois ser aproveitada e valorizada com o objectivo de que a RPEDM seja o lugar privilegiado para a publicação de trabalhos de colegas dos países de língua portuguesa, Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Macau, Moçambique, São Tomé e Príncipe, Timor-Leste e Guiné Equatorial e antigos territórios da Índia Portuguesa. Neste número é publicado um trabalho de colegas por-

tugueses sobre a realidade de Cabo Verde. Pretendemos alargar isto a outros países, mas mais ainda pretendemos que sejam os colegas desses países a colaborar connosco apresentando não só trabalhos científicos mas também artigos de opinião sobre a realidade da Endocrinologia nesses países.

Nesse sentido pedimos a todos os colegas que divulguem a revista em Portugal e no Estrangeiro, principalmente junto a colegas de países Lusófonos.

Claro que o aumento das propostas de publicação levará necessariamente ao aumento dos trabalhos originais, tão importantes para a indexação internacional. Obriga também a um maior trabalho dos revisores. Solicitamos aos colegas dispostos a colaborar na revisão de artigos, que manifestem a sua disponibilidade e área de preferência, uma vez que se trata de uma actividade com valor curricular e com valor formativo. O facto de todos os artigos propostos serem revistos por dois colegas peritos no tema tratado, obriga a um esforço do conselho editorial e científico. Os nossos maiores agradecimentos a todos os revisores pela disponibilidade encontrada com revisões cuidadosas e respostas muito rápidas.

Termino dizendo que foi para mim uma grande honra o convite da Presidente da SPEDM para assumir as funções de editora e poder assim contribuir para a consolidação do sonho dos fundadores da revista e de todos nós.

Pelo Corpo Editorial da RPEDM
A Editora da RPEDM



M. Helena Cardoso

Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Casuística do IPO do Porto

Digestive Neuroendocrine Tumors: experience from IPO-Porto

Ana P. Santos¹, M. Portocarrero², R. Martins¹, J. Couto¹, A. P. Barbosa¹, C. Sanches³, I. Azevedo⁴, T. Amaro⁵, L. Bastos⁶, M. J. Sousa⁷, R. Silva⁸, I. Torres¹

¹ Serviço de Endocrinologia, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

² Centro de Estudos de Tumores Endócrinos (CETE), Porto

³ Oncologia Cirúrgica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

⁴ Oncologia Médica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

⁵ Anatomia Patológica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

⁶ Medicina Nuclear, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

⁷ Radiologia de Intenção, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

⁸ Gastroenterologia, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

Correspondência: Ana Paula Santos › IPO-Porto › Rua António Bernardino Almeida, 4200-072 PORTO › anapaulasantos@ipoportor.min-saude.pt
Aceitação: Artigo recebido em 04/12/2009, revisto em 24/12/2009 e aceite para publicação em 27/12/2009.

RESUMO

Introdução: Os tumores neuroendócrinos digestivos são um grupo heterogéneo de tumores com características secretoras que resultam da transformação neoplásica das células neuroendócrinas dispersas pelo tubo digestivo. Embora sejam tumores raros (0,5% das neoplasias malignas), representam 62-67% dos tumores neuroendócrinos (TNE). O aumento exponencial da sua incidência nas últimas duas décadas, bem como o desenvolvimento de técnicas mais apuradas para o seu diagnóstico e tratamento, levaram a um interesse crescente da comunidade científica por estes tumores.

Métodos: Os autores avaliaram retrospectivamente os dados de 135 TNE-GEP (gastroenteropancreaticos), admitidos na nossa Instituição entre 1986 e 2008.

Resultados: A idade média era de 58,0±15,4 anos, registando-se um ligeiro predomínio do sexo masculino (51,9%). Em 53,1% o tumor primitivo estava localizado no tracto gastrointestinal e em 33,8% no pâncreas. Não foi possível localizar o primário em 13,1% dos doentes. A maioria (61,1%) eram tumores não funcionantes. Cerca de 1/3 dos casos correspondiam a tumores funcionantes. Em 49 doentes foi doseada a Cromogranina A (11,0-25620,0; N<134ng/mL). Na altura do diagnóstico, 53,6% apresentavam metastização loco-regional e 60,0% metástases à distância (100% no fígado; 13,3% no osso e 12,0% em outros locais). O cintilograma com análogos da somatostatina (*Octreoscan*[®]) foi positivo em 72,9% (n=86); o cintilograma com ¹³¹I-MIBG foi positivo em 33,3% (n=42). O PET-FDG mostrou fixação em 9/10 casos. Foram operados 86 doentes, embora em 56 casos a cirurgia fosse apenas citoreduzora. Nos tumores em que foi possível a classificação da OMS (n=89), 45,8% eram carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (grau 2); 38,6% tumores bem diferenciados (grau 1) e 15,7% carcinomas pouco diferenciados (grau 3). Em relação à terapêutica biológica, 46 doentes fizeram análogos da somatostatina e 12 interferon. Os casos mais avançados foram ainda submetidos a embolização e quimioembolização hepática, radiofrequência e quimioterapia. A sobrevida global aos 5 anos foi de 50,7%, dependendo sobretudo da classificação OMS (p=0,01). Os tumores funcionantes e os tumores endócrinos pancreáticos apresentaram sobrevidas inferiores aos não produtores e aos do tubo gastrointestinal, embora as diferenças não tivessem atingido significado estatístico.

Conclusão: Por ser uma instituição oncológica, são referenciados ao IPO do Porto, casos de TNE mais graves, o que condiciona a taxa de sobrevivência, apesar de se ter registado uma melhoria global dos cuidados prestados a estes doentes nos últimos 10 anos. É necessário, no entanto, melhorar os nossos procedimentos diagnósticos e terapêuticos de acordo com as normas internacionais para reduzir a mortalidade, sobretudo nos carcinomas bem diferenciados, aqueles em que a evolução da doença é mais insidiosa.

PALAVRAS-CHAVE

Tumores neuroendócrinos; Digestivos; Casuística.

ABSTRACT

Background: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) are a heterogeneous group of neoplasms with secretory characteristics, originating from neoplastic transformation of neuroendocrine cells widely distributed through digestive tract. Although they are rare (accounting for 0.5% of all cancers), GEP-NET represent 62-67% of neuroendocrine tumours (NET). Both increasing incidence and more accurate diagnostic procedures led to an increasing attention from scientific community.

Method: We retrospectively reviewed data of 135 GEP-NET patients who were admitted to our institution between 1986 and 2008.

Results: The mean age of presentation was 58.1 ± 15.4 years, with a slight male predominance (51.9%). Primitive tumour was located in gut in 51.8% of cases, and in pancreas in 35.6%. Primary tumour has not been localized in 13.16% of patients. Most of these tumours (61.1%) were non-functioning. Chromogranin A was determined in 49 patients (11.0-25620.0; $N < 134 \text{ ng/mL}$). At the time of diagnosis, 53.6% had locally advanced disease and 60.0%, distant metastases (100% in liver, 13.3% in bone and 12% in other places). Somatostatin receptor scintigraphy showed fixation in 72.9% of patients ($n=86$). ^{131}I -MIBG was positive in 33.3% of cases ($n=42$) and PET-FDG in 9/10 patients. Although 86 patients were submitted to surgery, non curative debulking was the purpose in 65.2% of them. According to the WHO classification of NET, 45.8% of tumors were well differentiated endocrine carcinomas (grade 2), 38.6% were well differentiated endocrine tumors (grade 1) and 15.7% were poorly differentiated endocrine carcinomas (grade 3). Biotherapy with somatostatin analogues were used in 46 patients and interferon in 12. Advanced metastasized cases were submitted to liver embolization, chemoembolization or radiofrequency and also chemotherapy. Overall 5y-survival was 50.7%, depending essentially on WHO classification ($p=0.01$). Factors such as hypersecretion and primitive localized to pancreas had lower survival, but without statistic significance.

Conclusion: Although an improvement in the care of these patients was observed over the last 10 years, as an oncologic institution we receive the most severe cases. It is still necessary to improve our diagnostic and therapeutic skills, according to international guidelines in order to reduce mortality that is still high, especially in the case of grade 2 carcinomas, those with the slowest evolution.

KEYWORDS

Neuroendocrine tumors; Digestive; Gastroenteropancreatic.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos digestivos (TNED) são um grupo heterogéneo de tumores com características secretoras que resultam da transformação neoplásica das células neuroendócrinas dispersas pelo tubo digestivo. Embora sejam tumores raros (0,5% das neoplasias malignas), representam 62-67% dos tumores neuroendócrinos (TNE)¹. No entanto, a sua prevalência na população em geral (estimada actualmente em 2,5-5 casos/100 000 hab/ano)^{2,3} encontra-se frequentemente subestimada, uma vez que as estatísticas das autópsias demonstram uma prevalência muito superior à detectada nos estudos com doentes vivos⁴. O despertar da comunidade científica para estes tumores surgiu a partir de meados da década de 80, essencialmente com a introdução da terapêutica com análogos da somatostatina para inibição da hipersecreção hormonal. O esforço efectuado na classificação da doença, bem como a utilização de técnicas mais apuradas de diagnóstico e terapêutica, parecem ser responsáveis pelo aumento de incidência de 1,09 para 5,25 / 100 000 habitantes nos EUA nas duas últimas décadas⁵. Com efeito, enquanto a incidência dos tumores malignos não endócrinos nesse período parece ter estabilizado ou mesmo ter tendência a diminuir, no caso dos tumores neuroendócrinos, tem aumentado exponencialmente⁵. Existe alguma controvérsia ainda, quanto ao facto de esse aumento da incidência ser real, e se relacionar com a obesidade e factores relacionados com o tipo de alimentação adoptado pelos países mais industrializados. Outros factores de risco parecem ser a idade jovem, o sexo feminino e a diabetes tipo2 nos carcinoides gástricos⁶. A complexidade dos TNE deriva não só de poderem ter origem nas diversas áreas do tubo digestivo onde existem células neuroendócrinas, como serem frequentemente capazes de produzir hormonas e/ou péptidos responsáveis por um quadro clínico que varia de acordo com a secreção dominante⁷.

A constituição de equipas multidisciplinares para a sua abordagem diagnóstica e terapêutica contribuiu significativamente para a existência de casuísticas com capacidade de produzir resultados com significado estatístico, e permitiu que a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), constituída em 2004, publicasse em 2006 e 2008, normas para o seguimento destes tumores.

O Serviço de Endocrinologia do IPO do Porto (IPOP) manifestou desde 1995 grande interesse por esta patologia, tendo criado em 1999 uma Consulta Multidisciplinar de Tumores Endócrinos, numa tentativa de centralizar e uniformizar a sua abordagem (entre outros tumores endócrinos). Em 2006 foi constituída a Clínica de Tumores Endócrinos para a qual foram destacados profissionais de várias áreas com interesse pelos tumores endócrinos. Os autores apresentam a casuística dos TNE do tubo digestivo admitidos no IPO do Porto no período de 1986-2008.

DOENTES E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos relativos aos doentes com diagnóstico de TNED, obtidos através dos registos da Consulta Externa de Endocrinologia, da Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Endócrinos e da Anatomia Patológica, no período compreendido entre 1986 e 2008 (23 anos). Depois de excluídos os casos em que o diagnóstico não foi confirmado ou cujos processos apresentavam informação insuficiente, a casuística do IPOP incluiu 135 doentes dos quais foram colhidos dados relativos à idade, sexo, data de admissão, presença de hipersecreção hormonal, localização do tumor primário (TP), metastização loco-regional (LR) e/ou à distância (MTD), marcadores tumorais (MT), cintilograma com análogos da somatostatina (cintilograma com análogos SS) e/ou ¹³¹I- MIBG, terapêutica cirúrgica, classificação da OMS, terapêutica médica (bioterapia e/ou QT) e sobrevida.

O doseamento de 5-HIAA foi efectuado por HPLC (Reagente 5) e a Cromogranina A (CgA) por RIA (Eurodiagnóstica)*.

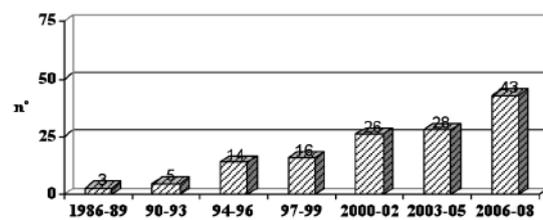
Em 66% dos tumores, a maioria dos quais corresponde a casos diagnosticados a partir de 2000, foi possível utilizar a classificação da OMS na orientação terapêutica⁸: o grau 1 correspondendo a TNE bem diferenciados (TEBD), ki67<2%; o grau 2 a carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (CEBD); ki67 ≥2<20% e o grau 3 a carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (CEPD); ki67 ≥20%. A % ki67 foi determinada por imunohistoquímica (DakoCytomation, Denmark).

O tratamento estatístico foi realizado com a versão 16.0 do SPSS. Os testes utilizados incluíram o teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis (comparação de variáveis categóricas e contínuas) e a sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier (teste de Breslow e Log Rank para comparação entre variáveis).

RESULTADOS

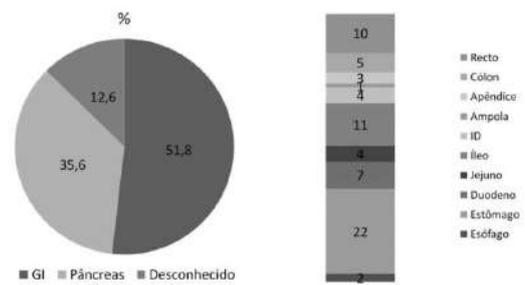
A Fig. 1 regista a evolução do número de doentes com TNE-GEP observados no IPO de Porto ao longo de 23 anos:

FIG. 1: Evolução do número de doentes admitidos no IPOP



A idade média era de 58,0±15,4 anos, registando-se um ligeiro predomínio do sexo masculino (51,9%). Em 53,1% o TP estava localizado no tracto gastro-intestinal (TEGI, tumor endócrino gastro-intestinal) e em 33,8% no pâncreas (TEP, tumor endócrino pancreático). Não foi possível localizar o primário em 13,1% dos doentes (Fig. 2). Dos TEGI, a maioria eram carcinóides do intesti-

FIG. 2: Localização do tumor do tumor primário (n=135)



no delgado (ID) e do estômago, correspondendo respectivamente a 26 e 22 casos. Ao contrário das séries relativas a hospitais gerais onde são efectuadas apendicectomias de urgência, registamos apenas 3 casos de carcinóides do apêndice. No que respeita ao tubo digestivo baixo, a maioria dos tumores localizava-se no recto (10 casos), o dobro dos casos detectados no cólon (5 casos). Dos carcinóides gástricos, 10 eram do tipo 3 e 9 casos do tipo 1, não tendo sido identificados doentes com o tipo 2, geralmente hereditário, associado ao Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e enquadrado na Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1). Foi possível obter dados relativos à secreção hormonal em 113 doentes. Cerca de 40% dos tumores eram funcionantes, na sua maioria carcinóides produtores de serotonina (33), seguidos dos gastrinomas (3). Registamos apenas dois casos de insulinomas (malignos). Em relação aos tumores funcionantes mais raros, encontramos 2 glucagonomas, 2 VIPomas, 2 somatostatatomas (diagnóstico clínico baseado na tríade do somatostatina: esteatorreia, litíase biliar e diabetes mellitus) e um carcinoma neuroendócrino do pâncreas produtor de ACTH (Fig.3).

A maioria dos tumores com primário desconhecido era funcionante, produtor de serotonina (9 doentes), correspondendo provavelmente a carcinóides do ID.

Nos 53 doentes aos quais foi doseada, a CgA variou entre 11-25,620 ng/mL (nr <134). O 5-HIAA médio era de 67,8±38,8 mg/24h (nr = 2,0-9,0), tendo sido pedido a 84 doentes.

Na altura do diagnóstico, 53,6% apresentavam metastização LR e 60,0% MTD;

* Endoclub, Porto

FIG. 3: Hipersecreção Hormonal (n=113)

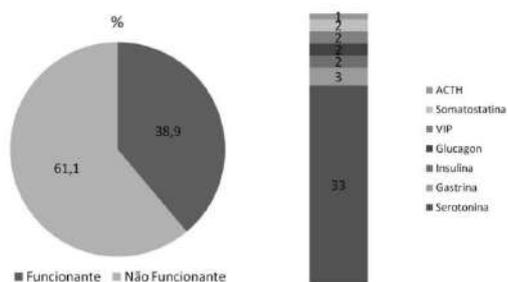
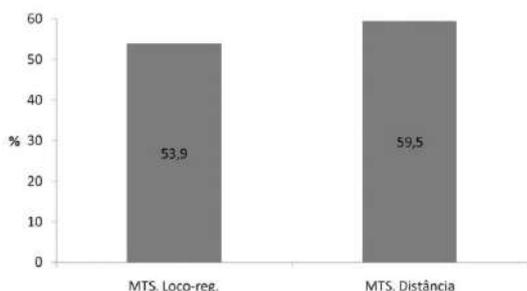


FIG. 4: Metastização (n=113)

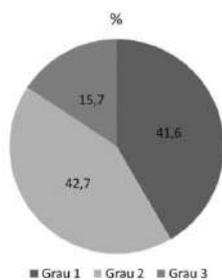


sendo 100% localizadas no fígado, 13,3% no osso e 12,0% em outros locais como o pulmão, órbita e supra-renal (Fig.4).

O cintilograma com análogos da SS foi realizado em 86 doentes, tendo mostrado fixação em 72,9%. O cintilograma com ¹³¹I-MIBG foi realizado em 42 doentes, sendo positivo em 33,3%. O PET-FDG foi positivo em 90% dos 10 doentes a quem foi pedido, 4 dos quais com CEPD e cintilograma com análogos SS negativo.

A cirurgia foi curativa em apenas 17,4% dos 86 doentes operados, uma vez que nos restantes 56 casos só foi possível uma cirurgia cito-redutora que incluiu 6 casos submetidos a metastasectomia hepática. Nos 89 tumores (66,0%) em que foi realizada IHQ (Fig.5), 45,8% foram classificados como CEBD; 38,6% eram TEBD e 15,7% CEPD. De

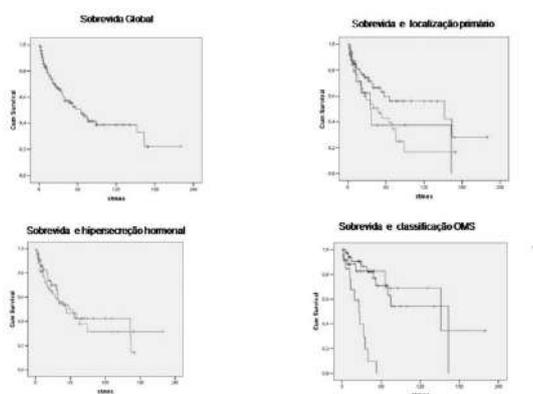
FIG. 5: Classificação OMS (n=89)



acordo com o algoritmo terapêutico estabelecido pela ENETS em função da classificação histológica da OMS, foram submetidos a terapêutica biológica 45 doentes com CEBD, 36 dos quais fizeram análogos da somatostatina, 2 interferon e 10 terapêutica combinada com ambos os fármacos. Foi realizada terapia ablativa das metástases hepáticas a 23 doentes, que incluiu embolização da artéria hepática (n=17), quimioembolização (n=4) e radiofrequência (n=2). Foram submetidos a QT, 23 doentes com CEPD ou com CEBD em progressão, a maioria tratados com cisplatino e etopósido (n=12).

Em Janeiro de 2009, 50,4% dos doentes estavam vivos, 42,0% tinham falecido e 7,6% tinham sido perdidos para *follow-up*. A sobrevida global aos 5 anos foi de 50,7%. Embora sem significado estatístico, a sobrevida mais baixa ocorreu nos carcinomas com primário desconhecido, tendo sido inferior nos TEP quando comparada com os TEGI (TEGI 56,1% vs TEP 43,0% vs. desconhecido 37,4%; p=0,45). A presença de hipersecreção hormonal relacionou-se com uma sobrevida mais baixa, também estatisticamente não significativa (funcionante 46,8%, não funcionante 49,8%; p=0,5). No entanto, registamos diferenças significativas (p=0,01) no tempo de sobrevida aos 5 anos em função da classificação da OMS dos tumores (82,8% grau 1 vs. 71,1% grau 2; nenhum caso com grau 3 atingiu 5 anos de sobrevida).

FIG. 6: Análise de sobrevida



DISCUSSÃO

Embora a casuística dos TNE apresentada inclua casos diagnosticados desde 1986, só com a constituição no IPO do Porto de uma equipa multidisciplinar dedicada à patologia, foi possível uma tentativa de uniformização diagnóstica e terapêutica. Foi este “embrião” (pioneiro em Portugal) e que posteriormente deu origem à Clínica de Tumores Endócrinos, a primeira a pedir sistematicamente o doseamento de CgA e o cintilograma com análogos da SS no diagnóstico e seguimento destes tumores, a utilizar a classificação da OMS⁸ para delinear a estratégia terapêutica em função do grau de proliferação (com a introdução progressiva da IHQ com determinação da % ki67, a partir de 2004) e a realizar por sistema terapêuticas ablativas das metástases hepáticas nos doentes com carcinomas bem diferenciados. Em 2006 e 2008 foram publicadas normas internacionais para o seguimento destes tumores (ENETS, 2006-2008)^{9,10}, que têm sido progressivamente implementadas no IPO do Porto, o que contribuiu decisivamente para uma uniformização da abordagem diagnóstica e terapêutica da patologia. Como é dado observar na Fig.1, o aumento exponencial do nº de doentes admitidos desde 1986 traduz bem o prestígio que esta instituição tem vindo a adquirir ao diferenciar-se nesta área.

A idade média na altura do diagnóstico (58,0±15,4 anos) é ligeiramente inferior (64±15,0 anos) àquela observada no maior estudo epidemiológico até agora publicado e que se baseia na estatística obtida do programa SEER 17 (Surveillance, Epidemiology and End Results, 2000-2004) nos EUA⁵. Em relação ao sexo, a proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino sobre põe-se, com um ligeiro predomínio do sexo masculino (1,1). No entanto, o referido estudo inclui os TNE do pulmão e timo (mais frequentes nos homens), sendo que a nossa casuística se refere apenas aos TNED. Por outro lado, o facto de não existir urgência

aberta ao exterior no IPO do Porto, contribuiu para o reduzido número de carcinóides do apêndice, diagnosticados na sequência de uma apendicite aguda, que são mais frequentes nas mulheres entre a 4ª e a 5ª década de vida¹¹. Ainda em relação à localização do tumor primitivo verificamos que na nossa casuística, são mais frequentes os carcinóides intestinais (26 casos com origem no ID, 10 no recto e 5 no cólon), tal como descrito na literatura¹. Em segundo lugar situam-se os carcinóides gástricos (22 doentes), cuja incidência tem vindo a aumentar, sobretudo o tipo 1, detectada ocasionalmente no decurso de uma EDA realizada para estudo de anemia ou queixas gástricas inespecíficas. Embora o assunto ainda esteja envolvido numa grande controvérsia, alguns estudos apontam a utilização generalizada de inibidores da bomba de protões (IBPs) como um contributo importante para o aumento a incidência destes tumores, uma vez que, ao inibir a secreção de HCl, aumentam a secreção de gastrina, com estimulação trófica das células neuroendócrinas do corpo e fundo gástrico¹².

A maioria (60%) dos casos da nossa instituição com TNED não era funcionante, o que está de acordo com a literatura¹³. Salva-guarda-se no entanto, que alguns tumores hiperfuncionantes possam estar sub-diagnosticados uma vez que, sobretudo antes de 2000, não era feita uma avaliação sistemática da secreção hormonal. Muitas vezes o diagnóstico é histológico, efectuado após a cirurgia, não sendo possível a avaliação hormonal pré-operatória. Apesar disso e, sobretudo depois de a especialidade de Endocrinologia ter sido envolvida no seguimento desta patologia, foi possível diagnosticar 33 carcinóides, 4 gastrinomas (3 do pâncreas e 1 do duodeno) e 6 tumores pancreáticos funcionantes raros (TPFR), dos quais 2 somatostatatomas e 1 VIPoma foram classificados retrospectivamente com base na apresentação clínica da doença (triade do somatostatatomoma e síndrome Werner-Morrisson, respectivamente). Nos

restantes casos, 2 insulinomas, 2 glucagonomas, 1 VIPoma e 1 ACTH-oma, a suspeita clínica foi confirmada analiticamente. A dificuldade em confirmar por estudo genético, a presença de mutações no gene MEN1 não permitiu encontrar carcinoma gástrico tipo 2 e gastrinomas de origem hereditária. No entanto, a história familiar destes doentes era negativa e não havia evidência sugestiva de outros TE (nomeadamente hiperparatiroidismo), muito embora a idade de diagnóstico antes dos 30 anos em 2 casos, tenha levantado a suspeita de se tratar de uma neoplasia endócrina múltipla.

A maioria dos TNE cujo primitivo não foi identificado (60%) era funcionante, com elevação do 5HIAA, e correspondia provavelmente a carcinóides derivados do intestino médio que não tinham sido localizados. É de salientar que a utilização recente da ecoendoscopia e da videoendoscopia por cápsula tem permitido a localização mais frequente do tumor primário nestes casos.

O doseamento de CgA para diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica¹⁴ começou a ser pedido em 2001, inicialmente de um modo irregular e, a partir de 2004, de um modo sistemático. O doseamento de 5HIAA na urina de 24h é pedido a todos os doentes com TNE, sobretudo do ID e nas metástases de primário desconhecido.

Os resultados da nossa casuística no que concerne à presença de metástases na altura do diagnóstico, coincide com as estatísticas internacionais¹⁵. Apresentavam MTD 60% dos casos, 100% dos quais localizadas no fígado, sendo na maioria dos casos a forma de apresentação inicial da doença. Foi diagnosticada metastização extra-hepática em 18% dos doentes, sobretudo no osso (11 casos), mas também no pulmão, supra-renais e órbita. Em 53,6% dos casos foram encontradas metástases nos gânglios linfáticos regionais, quer nos exames de estadiamento pré-operatório, quer durante o acto cirúrgico. A frequência de gânglios metastizados é superior à descrita para os TEP¹⁵.

Com a utilização dos análogos da soma-

tostatina para controlo dos sintomas e para inibição da hipersecreção hormonal desde meados da década de 80 do século passado, a sobrevida dos TNED aumentou significativamente de 18 para 67%¹⁶, estando indicada nos carcinomas neuroendócrinos sintomáticos e secretores, quando fixam os análogos da SS. Além disso, o estudo PROMID publicado em 2009, veio contribuir para a confirmação do efeito anti-proliferativo dos análogos da SS (neste caso do octreotídeo LAR), demonstrando uma estabilização da doença em 67% doentes com CEBD não funcionantes do intestino médio tratados com 30 mg i.m. cada 4 semanas comparativamente com 37% dos doentes tratados com placebo¹⁷. A utilização sistemática no IPO do Porto, desde 2000, do cintilograma com análogos da SS com o objectivo de localizar o tumor primitivo, estadiar a doença e avaliar a capacidade de resposta à terapêutica com análogos da somatostatina, veio permitir não só diagnosticar alguns tumores ocultos (raramente), como seleccionar os candidatos à referida terapêutica. O cintilograma com análogos da SS, foi positivo em 72,9% dos doentes aos quais foi efectuado (n=86), o que permitiu iniciar terapêutica em 41 casos (60,5%) de CNBD funcionantes ou em CNPD com sintomas de hipersecreção hormonal¹⁸. Uma vez que está descrito que alguns TNED possuem receptores para o ¹³¹I-MIBG¹⁹, foi pedida cintigrafia com este radiofármaco a 42 doentes, concomitantemente com o cintilograma com análogos da SS ou nos casos em que este foi negativo, numa tentativa de avaliar a possibilidade de terapêutica com ¹³¹I-MIBG, uma arma terapêutica eficaz e de custo relativamente pouco elevado, quando comparado com outros tratamentos. No entanto, apesar de este ter sido positivo em 33,3% foram propostos para tratamento, poucos doentes. Embora ainda não possamos ainda dispor de PET com marcadores específicos para os TNE, tal como o 5-hidroxitriptofano (5-HT-PET/CT), o (68)Ga-DOTA-TOC-PET/CT e o 18-Fluor-DOPA-PEI/CT^{20,21} recorreremos ao PET-FDG (disponível na nossa

Instituição desde 2004) nos CEPD com o intuito de estadiar a doença, sobretudo se não apresentavam fixação no cintilograma com análogos da somatostatina, uma vez que são as neoplasias com alto índice proliferativo que apresentam maior avidéz para a fluoro-desoxiglucose. Na nossa casuística, o PET-FDG foi pedido em 10 doentes, tendo sido positivo em 90%. Nos 4 casos com de CEPD e cintilograma com análogos da SS negativo, o PET-FDG foi positivo em todos os doentes.

Uma vez que mais de metade dos casos apresentava MTD na altura do diagnóstico, as cirurgias foram curativas em muito poucos casos. Na realidade, a maioria das cirurgias realizadas foi cito-redutora (82,6%). Antes de 1995, estes carcinomas eram tratados como os adenocarcinomas, isto é, a presença de metástases constitua contra-indicação cirúrgica, avançando-se para terapêutica sistémica, que incluía invariavelmente QT. Quando estes tumores passaram a ser avaliados e tratados por uma equipa vocacionada para os tumores endócrinos passou a fazer-se cirurgia cito-redutora (incluindo metastasectomias hepáticas) e a utilizar outro tipo de terapêuticas, nomeadamente bioterapia e terapêutica ablativa das metástases hepáticas (sobretudo embolização da artéria hepática e, mais recentemente radiofrequência). Pensamos no entanto, que as cirurgias poderão vir a ser ainda mais radicais, sobretudo nos casos de CEBD, aqueles que têm uma evolução mais lenta e para os quais estão indicadas várias modalidades terapêuticas, uma vez que a diminuição da massa tumoral inicial permite uma maior eficácia da terapêutica médica e se relaciona directamente com a sobrevida livre de doença^{22,23}.

Aos doentes com TEBD incompletamente ressecados ou CEBD, funcionantes, positivos no cintilograma análogos da SS foi instituída terapêutica com análogos da somatostatina no sentido de controlar os sintomas e inibir a secreção tumoral. Mais recentemente, e sobretudo após a publicação dos

resultados do estudo PROMID¹⁷ temos proposto esta terapêutica em casos seleccionados de CEBD não funcionantes, sobretudo com origem no intestino médio, positivos no cintilograma análogos da SS.

A partir do final da década de 90, adoptamos as indicações internacionais que preconizavam a associação o Interferon- α (INF- α) com os análogos da SS (10 casos)²⁴. Estudos posteriores levantaram dúvidas acerca dos benefícios da associação. Em 2003, um trabalho publicado por Faiss²⁵, não conseguiu demonstrar um aumento da sobrevida dos doentes que fizeram terapêutica combinada com lanreótido e INF- α , em relação aos que foram submetidos a análogos da somatostatina em monoterapia, com menor qualidade de vida, devido aos efeitos laterais do INF- α . Por esse motivo deixamos de prescrever a associação. Mais recentemente, Fazio²⁶, numa revisão sobre este assunto, conclui que a associação não parece trazer benefícios, excepto se houver progressão da doença em monoterapia.

Abandonamos também a quimioembolização da artéria hepática (n= 4) em favor da embolização simples (n=17), uma vez que vários estudos demonstraram que os benefícios não compensavam o risco de efeitos adversos no primeiro caso^{27,28}. A nossa experiência com radiofrequência para tratamento ablativo das metástases hepáticas é ainda reduzida (apenas 2 casos na altura em que foi efectuada esta revisão). Na maior série publicada sobre tratamento de metástases hepáticas de TNED com RF por via laparoscópica^{29,30} os autores concluíram que se tratava de um método eficaz no alívio dos sintomas e no controlo local da doença, nos casos de doença metastática agressiva, sem outras alternativas terapêuticas. Outras técnicas ablativas como a crioablação, termocoagulação com laser ou a injeção de etanol, nunca foram por nós adoptadas, uma vez que a literatura considera os seus resultados duvidosos e os efeitos laterais importantes²⁷.

Em relação aos 23 doentes submetidos a

QT sistémica, alguns foram propostos antes de ser efectuada por sistema a classificação da OMS, apenas porque se encontravam metastizados. Mais recentemente, a QT é proposta na nossa Clínica com indicações mais precisas e de acordo com as normas internacionais³¹: a combinação cisplatino/etoposídeo nos CEPD ou nos CEBD bem diferenciados em que se verifica progressão da doença, com desdiferenciação do tumor e a combinação de 5-fluoruracilo (5-FU) com estreptozotocina (STZ) nos TEP em que se verifica progressão da doença, apesar das terapêuticas mais conservadoras.

A sobrevida média global aos 5 anos foi de 50,7%, inferior à sobrevida média de 67,2% referida na literatura³². Este resultado, não é decerto alheio ao facto de sermos uma Instituição Oncológica que recebe, portanto casos mais graves (é raro, como foi referido, serem admitidos doentes com carcinóides do apêndice ou insulinomas, com excepção de raros casos, mais agressivos). Quando analisamos a sobrevida em função da localização do tumor, os TEP apresentam uma sobrevida inferior aos TEGI (43% vs. 56,1% aos 5 anos), o que está de acordo com a literatura internacional, que atribui pior prognóstico aos TEP^{15,33,34}, embora no nosso caso, a diferença não seja significativa ($p=0,45$). Já nos carcinomas cujo primitivo não foi encontrado, a sobrevida aos 5 anos é inequivocamente mais baixa (37,4%), reflectindo provavelmente uma certa heterogeneidade nas opções terapêuticas.

Apesar de os estudos não serem consensuais, os tumores funcionantes parecem apresentar sobrevidas mais longas, uma vez que a detecção da síndrome de hipersecreção hormonal permite o tratamento em fases mais precoces da doença^{15,33}. Na nossa casuística, embora as diferenças encontradas não apresentem significado estatístico, os tumores funcionantes sobrevivem menos tempo que os não funcionantes (sobrevida 5 anos 46,8 vs 49,8%; $p=0,50$), o que poderá ser explicado também pelo facto de, mesmo os TEP com hipersecreção hormonal se

terem apresentado em fases muito tardias, já com metástases à distância, como foi o caso dos insulinomas, da maioria dos gastrinomas e do carcinoma produtor de ACTH. No que respeita à sobrevida em função da classificação da OMS³⁵, os nossos achados não oferecem dúvidas: enquanto os tumores classificados como grau 1 apresentam uma sobrevida aos 5 anos de 82,8%; apenas 71,1% com CEBD (grau 2 da OMS) estão vivos ao fim desse tempo. Mais importante ainda, é o facto de sobreviverem durante cerca de sete anos e a partir dessa altura a doença progredir rapidamente para a morte (Fig.6). Os nossos doentes com CNPD (grau 3 da OMS) comportam-se como adenocarcinomas, tal como descrito na literatura, com sobrevidas inferiores a cinco anos.

CONCLUSÃO

A criação no Instituto Português de Oncologia do Porto, da Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Endócrinos em 1999, e posteriormente, da Clínica de Tumores Endócrinos em 2006, surgiu da necessidade de uma abordagem abrangente de todos os tumores endócrinos seguidos pela instituição e que se encontravam dispersos por várias unidades, nomeadamente os TNE-GEP, que eram seguidos pela unidade de patologia digestiva, para onde não estava destacado nenhum endocrinologista. No que respeita a este tipo particular de tumores endócrinos, as medidas institucionais tomadas foram da maior importância para uma abordagem sistemática e multidisciplinar do diagnóstico e da terapêutica, com claros benefícios para o doente, o que se vem traduzindo por um número crescente de casos referenciados, reflectindo o prestígio desta Clínica na comunidade médica, sobretudo do Norte do país. No entanto, apesar dos progressos obtidos e da evolução positiva observada, a sobrevida média dos doentes é ainda baixa, pelo que é necessário continuar a envidar esforços no sentido

de uma abordagem diagnóstica e terapêutica segundo o estado da arte das normas internacionais. Só deste modo será possível, não só prolongar a vida, mas também garantir uma razoável qualidade de vida, uma vez que estes tumores, mais do que quaisquer outros, pelas suas características intrínsecas, apresentam uma evolução muito insidiosa que se associa a um bom estado geral, permitindo a utilização de um manancial terapêutico único, com o objectivo de permitir prolongar a vida com poucos danos para o doente, sobretudo quando se trata de casos com CEBD, aqueles em que este investimento se revela mais gratificante.

BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1464-73.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10):2655-64.
4. Berge T, Linell T. Carcinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1976;84:322-330.
5. Yao, J. C., M. Hassan, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063-3072.
6. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123(4):867-873.
7. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25(3):458-511.
8. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumours. *Histological Typing of Endocrine Tumours* 2nd. Edn. 2000
9. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1- Stomach, Duodenum and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3): 152-216.
10. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 2 – Midgut and Hindgut tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):1-63.152-216.
11. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF;

- Frascati Consensus Conference Participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008; 87(1):20-30.
12. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone DF. Gastric Carcinoids: A temporal increase with proton pump introduction. *Surg endosc* 2005; 19:1610-1612.
 13. Vinik AI, Perry RR: Neoplasms of the Gastroenteropancreatic Endocrine System. Chap 103. In: *Cancer Medicine*, 4th Ed. Vol.1. Holland JF, et al. Baltimore. Williams & Wilkins:1605-1641, 1997.
 14. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1967-1973.
 15. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: Comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12:1083.
 16. Anthony LB, Martin W, Delbeke D, Sandler M. Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations. *Digestion*. 1996;57 (Suppl 1):50-3.
 17. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4635-6.
 18. Santos Ana P, Bacelar MC, Barrondo J, Canelhas A, Teixeira Gomes J, Salcedo I. Octreotide as supportive treatment in adult nesidioblastosis and metastatic multisecretory pancreatic tumor. *Serono Symposia Publications from Raven Press. Recent advances on hypoglycemia* 1992; 89:215-18.
 19. Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer HP, Palmedo H, Bucerius J, Reinhardt MJ, Biersack HJ. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47(2):223-33.
 20. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(3): 228-47.
 21. Goldsmith SJ. Update on nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2009; 5(1):75-84.
 22. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, Kleinhans H, Yekebas EF, Izbicki JR. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245(2): 273-81.
 23. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:222-33.
 24. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*. 2000; 62 (Suppl 1):92-7.
 25. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörfel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors-the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2689-96.
 26. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007; 18(1):13-9.
 27. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics*. 2008; 28(4):1131-45.
 28. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104(8):1590-602.

29. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging* 2005; 30(4):427-34.
30. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142(1): 10-9.
31. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Taberero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2): 221-32.
32. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-year decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59.
33. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(2): 409-27.
34. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endoc Rel Cancer* 2008; 15(4):1083-1087.
35. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23):7798-7803.

Oftalmoparésia e Tiroidite de Hashimoto: uma associação invulgar

Ophthalmoparesia and Hashimoto's Thyroiditis: an uncommon association

Filipe Palavra¹, Daniela Marado², Fátima Oliveira³, Helena Gens⁴

¹ Médico interno da especialidade de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

² Médica interna da especialidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

³ Assistente hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

⁴ Assistente hospitalar graduada de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência: Filipe Manuel Farto Palavra › Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E. – Hospital Geral, Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-853 Coimbra › filipepalavra@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 24/06/2009, revisto em 10/07/2009 e aceite para publicação em 12/07/2009.

RESUMO

Introdução: A Tiroidite de Hashimoto (TH) é uma doença auto-imune cuja incidência oscila entre 1 e 4 doentes por 1000 habitantes, sendo menos frequente nos homens. Encontram-se descritos raros casos de neuropatia motora associada a TH, em que mecanismos de natureza imune foram implicados na sua génese.

Caso clínico: Descreve-se o caso de um doente de 25 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com queixas de diplopia, com 2 meses de evolução, não flutuante. Identificou-se uma hipo e exotropia do olho direito, com ptose ipsilateral, não conseguindo o doente realizar a convergência e o movimento conjugado horizontal bilateral. As pupilas eram isocóricas e isorreactivas, os fundos oculares normais e não havia queixas álgicas associadas. O restante exame neurológico era normal. Realizou Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica (TAC-CE) e Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE) que não revelaram alterações. Foi submetido a punção lombar (PL), não tendo os estudos citoquímico e microbiológico revelado alterações; não apresentava bandas oligoclonais. Sem anticorpos para HIV e *Borrelia*. O estudo da função tiroideia revelou uma TSH elevada, com T4_{livre} e T3_{livre} normais. Detectaram-se anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, diagnosticando-se uma TH. Os TRabs foram negativos e o doente iniciou levotiroxina. Duas semanas depois, identificou-se uma limitação da adução à esquerda, mantendo-se os défices direitos. Realizou estimulação nervosa repetitiva dos nervos facial e ulnar (normal) e foi negativo o doseamento de anticorpos anti-AchR, anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 e GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anti-cardiolipina, anti-β2-glicoproteína-1 e anti-fosfatidilserina. Repetiu RM-CE e das órbitas, que foram novamente normais e fez tratamento com imunoglobulina humana endovenosa (IgIV) e prednisolona. Dois anos após o segundo ciclo de IgIV, mantém-se assintomático.

Discussão/Conclusão: Após exclusão das principais causas de oftalmoparésia, parece-nos possível a associação com a TH. A resposta ao tratamento imunomodulador é mais um argumento a favor de etiologia auto-imune.

PALAVRAS-CHAVE

Auto-imunidade; Oftalmoparésia; Tiroidite de Hashimoto.

SUMMARY

Background: Hashimoto's Thyroiditis (HT) is an autoimmune disease with an incidence between 1-4 patients/1000 inhabitants, being less frequent in men. There are rare cases of motor neuropathy associated, with immune mechanisms involved.

Case report: We describe the case of a male, with 25 years old, previously healthy, that went to the emergency room with complaints of a non floating diplopia, with 2 months of evolution. We identified a right eye hypo-exotropia with ipsilateral ptosis and patient couldn't achieve neither convergence nor the bilateral horizontal conjugate movement; he had no pain. The pupils were normal, as both ocular fundus and the remaining neurological examination. Brain Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MR) didn't reveal any lesions. Cerebrospinal fluid (CSF) cytochemical and microbiological studies were normal; there were no oligoclonal bands. No antibodies against HIV and Borrelia were identified. The study of thyroid function revealed an elevated TSH, with normal fT4 and fT3. Titers of anti-thyroglobulin and anti-peroxidase antibodies were elevated and HT was diagnosed. TRabs were negative and patient began on levothyroxine. Two weeks later, limited adduction to the left was observed, maintaining right eye deficits. Repetitive stimulation on facial and ulnar territories was performed (normal) and anti-AchR titers were negative, as anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 and GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anticardiolipin, anti- β 2-glycoprotein-1 and antiphosphatidilserin. New brain and orbital MR were performed, which kept not revealing lesions. He started on intravenous immunoglobuline (IgIV) and prednisolone. Two years after the second IgIV cycle, he maintains no neurological deficits.

Discussion/Conclusion: After exclusion of the main causes for mobility eye commitment, the association with HT seems possible. The response to the immunomodulator treatment is another argument favoring an autoimmune aetiology.

KEYWORDS

Autoimmunity; Ophthalmoparesia; Hashimoto's thyroiditis.

INTRODUÇÃO

A Tiroidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tiroidite linfocítica crónica, é uma das doenças auto-ímmunes mais prevalentes na sociedade actual (1-4 casos / 1000 habitantes)¹, estimando-se a sua incidência em 0,2, 1 e 1,3% em regiões com baixa, normal ou alta ingestão de iodo, respectivamente². É muito mais frequente em mulheres (numa proporção de 18:1) e o pico de incidência regista-se pela quarta década de vida.

A TH é a forma mais comum de tiroidite linfocítica, que compreende vários tipos clínico-patológicos, como a forma clássica de TH, com bócio, a tiroidite atrófica, a tiroidite do pós-parto e ainda a hashitoxicose. Clinicamente, a forma mais prevalente da

TH cursa com um aumento da glândula tiróide (bócio), com ou sem hipotiroidismo e, em termos patológicos, em todas as variantes se encontra um infiltrado linfocitário da glândula. Aliás, a TH é o protótipo de uma doença auto-ímmune órgão-específica, mediada por linfócitos T CD4+. Frequentemente, associa-se a outras doenças auto-ímmunes, como a diabetes tipo 1 e a gastrite atrófica³.

As manifestações clínicas da TH relacionam-se sobretudo com o hipotiroidismo que resulta, mais frequentemente, da lesão da glândula tiróide pelas células da resposta imune aberrante. Uma vez que as hormonas tiroideias influenciam o metabolismo de praticamente todos os órgãos e sistemas, o rebate de um défice dessas moléculas tem, naturalmente, uma projecção sistémica.

Apesar de não constituir o quadro mais típico, as manifestações neurológicas podem ser a forma de apresentação da doença e contribuir para um grau muito significativo de incapacidade (note-se que nem todas se resolvem totalmente com a reposição hormonal). A encefalopatia de Hashimoto (que combina uma alteração do estado de consciência de evolução sub-aguda – que, no limite, pode ser um estado de coma – com convulsões e mioclónus) é apenas um exemplo do envolvimento do sistema nervoso central no contexto de uma TH, podendo, se não diagnosticada precocemente, ter um prognóstico desfavorável⁴. Também os nervos periféricos podem ser lesados e encontra-se reportada uma frequência bastante elevada de síndromes do túnel cárpico em doentes com hipotireoidismo, apontando-se como exemplo típico do envolvimento do sistema nervoso periférico⁵.

No contexto específico da TH, foram também identificados raros casos de neuropatias motoras com bloqueios de condução multifocais, associadas a títulos elevados de auto-anticorpos anti-gangliósidos e anti-tiroideus, o que reforça a necessidade de se investigar a função tiroideia em doentes com neuropatias periféricas atípicas^{6,7}.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

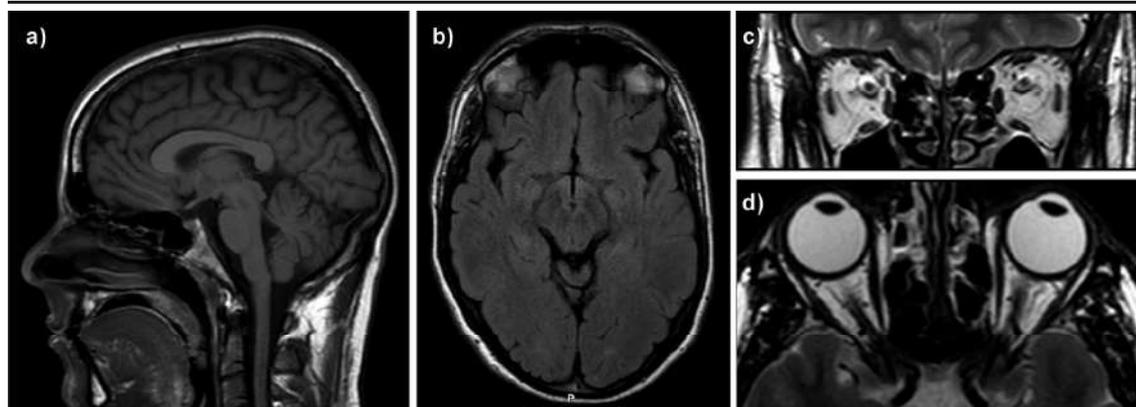
Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, de 25 anos de idade e raça cau-

casiana, que recorreu ao SU do nosso hospital com queixas de uma diplopia não fluutuante, com 2 meses de evolução. No início, o doente referia uma diplopia vertical, facilmente corrigível com o *tilt* da cabeça, embora 3 semanas depois o quadro se tenha agravado, surgindo um compromisso grave do olhar conjugado horizontal. Uma semana depois, apresentava já uma ligeira ptose palpebral direita e foi posteriormente nesse contexto, não se registando qualquer melhoria, que decidiu recorrer ao SU. Durante este período de tempo, nunca sentiu dor. Tinha como antecedente pessoal uma história de rinite alérgica e não se encontrava medicado com qualquer fármaco.

Ao exame neurológico, apresentava uma hipo e exotropia do olho direito, com ptose palpebral ipsilateral. O doente não conseguia realizar a convergência do olhar, assim como lhe era impossível o movimento conjugado horizontal. As pupilas encontravam-se isocóricas e isorreactivas, o fundo ocular era normal e não se identificaram quaisquer outros défices neurológicos de carácter focal.

Ainda no SU, foram realizadas uma TAC crânio-encefálica e uma angio-TAC, que não revelaram qualquer alteração de relevo. De seguida, foi solicitado um estudo por RM (crânio e órbitas), que continuou sem evidenciar qualquer lesão eventualmente relacionada com a clínica. Na Fig. 1 constam algumas das imagens obtidas por

FIG. 1: Estudo imagiológico por RM: a) plano sagital do crânio ponderado em T1; b) axial T2/FLAIR; c) plano coronal e d) plano axial das órbitas ponderados em T2. Nenhuma das imagens obtidas mostra qualquer alteração, o mesmo acontecendo nos estudos efectuados com contraste paramagnético.



RM, reforçando a ausência de lesões com tradução imagiológica.

Em termos analíticos e já depois de se ter procedido ao internamento do doente, diagnosticou-se, numa primeira fase, uma hipercolesterolemia de 5.8 mmol/l (<5.2). O estudo da coagulação foi normal e, na avaliação do risco trombofílico, identificou-se uma heterozigotia MTHFR 677C/T. Foi efectuada PL e o estudo do líquido cérebro-espinhal (LCE) foi inteiramente normal, tanto em termos citotóxicos, como microbiológicos e imunológicos (índice de IgG normal, sem se verificar a presença de bandas oligoclonais), apesar de a electroforese das proteínas do soro revelar uma hipergamapatia policlonal. No rastreio serológico, verificou-se que o doente se encontrava imune à rubéola e aos HSV, EBV e HZV e não imune à toxoplasmose e ao CMV. O "screening" da sífilis foi negativo, assim como a pesquisa de anticorpos para os HIV e *Borrelia*.

O estudo da função tiroideia revelou um hipotiroidismo sub-clínico, com TSH de 10.8 μ UI/l (normal: 0.40-4.00) e T₄_{livre} e T₃_{livre} normais. Detectaram-se anticorpos anti-tiroglobulina (315 UI/ml) e anti-peroxidase (>1000 U/ml), levando ao diagnóstico de uma TH, o que foi também corroborado pela ecografia cervical, que pôs em evidência uma tiróide de morfologia globosa e

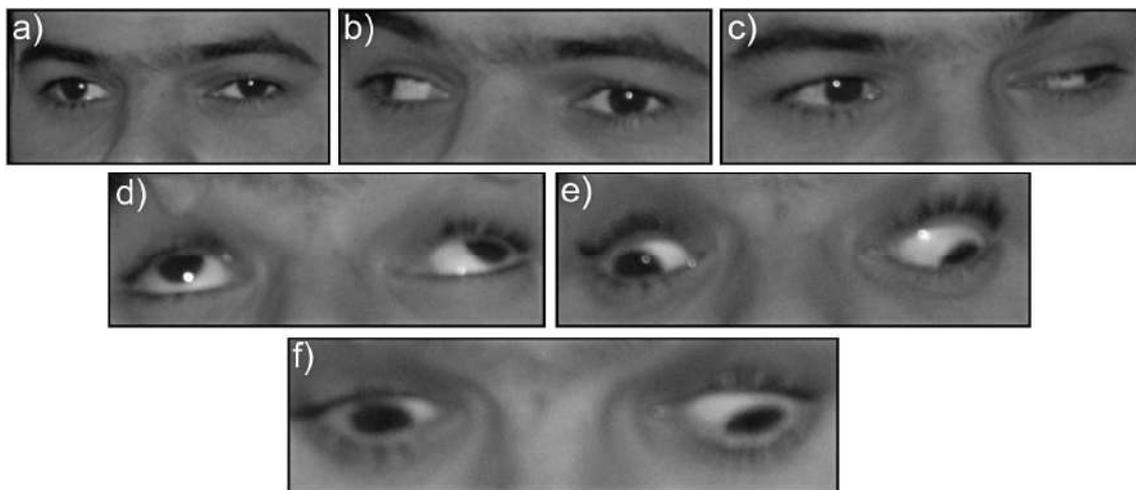
contornos relativamente regulares, sendo o parênquima acentuadamente heterogéneo, com áreas hipocogénicas e estrias hiperreflectivas, sem formações nodulares. Os TRabs foram negativos e o doente iniciou levotiroxina (0.1 mg/dia), já em regime de ambulatório.

Duas semanas depois, o doente surgiu com uma limitação na adução do olho esquerdo, mantendo-se os défices direitos e, mais uma vez, sem qualquer queixa dolorosa associada. A Fig. 2 representa as alterações observadas nas diferentes posições do olhar, sendo sugestivas de uma parésia incompleta dos nervos oculomotores e duvidosa uma eventual parésia do nervo troclear esquerdo.

Em termos electrofisiológicos, foi realizada estimulação nervosa repetitiva dos nervos facial e ulnar, que foi normal. Foram também normais os potenciais evocados visuais e o estudo dos campos visuais.

A pesquisa de anticorpos anti-receptor da acetilcolina foi negativa, assim como de anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 e GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anti-cardiolipina, anti- β 2-glicoproteína-1 e anti-fosfatidilserina. O doente foi submetido a novo estudo imagiológico por RM, que continuou sem revelar qualquer alteração significativa. Apesar de a probabilidade de

FIG. 2: Alterações da mobilidade ocular detectadas antes de qualquer intervenção imunomoduladora, sendo clinicamente sugestivas de uma parésia incompleta de ambos os nervos oculomotores e de eventual compromisso do nervo troclear esquerdo: a) posição de repouso; b) olhar para a direita; c) para a esquerda; d) para cima; e) para baixo; f) convergência.



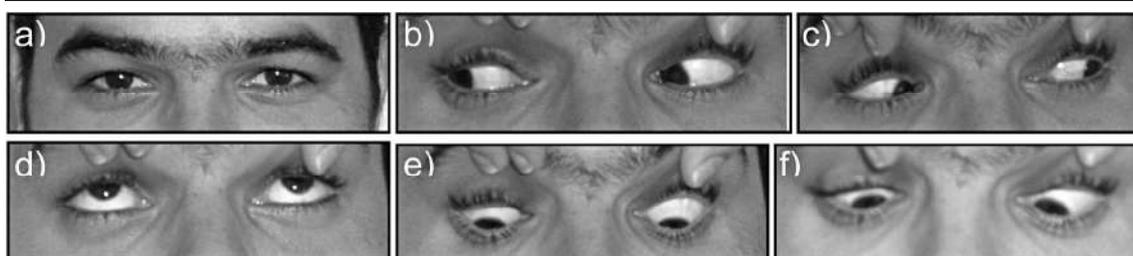
apresentar um síndrome miasténico ser muito reduzida, o doente foi submetido a uma prova terapêutica com piridostigmina, que não surtiu qualquer efeito.

Deste modo, assumindo o carácter auto-imune das oftalmoparésias, foi iniciado tratamento com IgIV (0.4 g/kg/dia, durante 5 dias) e prednisolona (1 mg/kg). O doente realizou dois ciclos de IgIV e uma descida lenta e progressiva da dose de prednisolona, em regime de ambulatório. Melhorou niti-

damente, o que se encontra documentado pela Fig. 3: consegue uma excursão completa do olhar em todas as direcções e inclusivamente a realização da convergência.

Dois anos depois do sucedido, mantém-se assintomático e sem necessidade de qualquer terapêutica imunomoduladora de suporte. Mantém, contudo, tratamento com levotiroxina, por via oral, com níveis de TSH normais, em controlos periódicos.

FIG. 3: Normalização dos movimentos oculares após tratamento com IgIV e prednisolona: a) posição de repouso; b) olhar para a direita; c) para a esquerda; d) para cima; e) para baixo; f) convergência.



COMENTÁRIO

O diagnóstico diferencial da diplopia apresentada por este doente revelou-se um verdadeiro desafio. De facto, nenhuma lesão estrutural com tradução imagiológica foi identificada, fosse a nível do sistema nervoso central, dos nervos cranianos responsáveis pela oculomotricidade ou até dos próprios músculos extra-oculares. Em termos clínicos e laboratoriais, também uma doença da junção neuromuscular se revelou improvável (note-se que foi inclusivamente realizada uma prova terapêutica com piridostigmina, que, sendo negativa, ajudou a excluir definitivamente essa hipótese), assim como distúrbios funcionais que cursam tipicamente com dor (como, por exemplo, uma enxaqueca oftalmoplégica). Como tal (e tendo sido identificada uma doença auto-imune de base), pensou-se na possibilidade de estarmos perante um fenómeno de nevrite auto-imune, como diagnóstico de exclusão.

E o facto de o doente ser portador de uma TH (com TSH superior a 10.0 μ UI/l) não

parece ser completamente inocente, neste contexto: a tiróide e o nervo periférico são estruturas ricas em gangliósidos⁸ e poder-se-á pensar, como mecanismo fisiopatológico, numa reacção cruzada de auto-anticorpos produzidos inicialmente contra os gangliósidos da tiróide (num processo de disseminação antigénica) com estruturas semelhantes no nervo periférico. Encontram-se descritos na literatura casos raros e atípicos de síndromes de Miller-Fisher recorrentes em associação a TH⁹ e, apesar de não haver uma explicação cabal, pelo menos em termos estatísticos, parece ser mais frequente o envolvimento dos nervos cranianos nestas situações, tal como no nosso caso se verificou.

O facto de não se terem identificado no soro quaisquer auto-anticorpos contra os gangliósidos mais frequentemente envolvidos (GM1, GM2, GM3, Gq1b) não parece inviabilizar o diagnóstico, pois pelo menos um caso similar foi descrito por Reisin e colaboradores⁷. Será teórica e hipoteticamente admissível a possibilidade de existir um determinado anticorpo contra um determinado antígeno, não identificável

com a metodologia laboratorial de que dispomos e que poderá ser o responsável pelas manifestações clínicas.

Nestes casos, o tratamento não se encontra perfeitamente estabelecido. Contudo, a literatura faz essencialmente referência a ciclos de IgIV (com doses que podem chegar a 2g/kg), a que se podem associar esquemas de doses variáveis de imunossupressores, de onde se destacam a azatioprina e a ciclofosfamida^{6,7}.

No nosso caso, ao fim de 2 ciclos de IgIV e de prednisolona oral (cuja dose foi decrescendo ao longo de vários meses), o doente tornou-se assintomático e assim se tem mantido, já sem qualquer terapêutica imunomoduladora. Esta resposta extremamente favorável a este tipo de fármacos poderá ser entendida como mais um argumento a suportar a hipótese de que as manifestações clínicas deste doente tiveram, de facto, um substrato auto-imune.

AGRADECIMENTOS

Dr. Pedro Velho, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dr. Pedro Ribeiro, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dr. Ricardo Veiga, Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dra. Sandra Freire, Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Sep;84(3):223-43.
2. Teng W, Shan Z, Teng X *et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2783-93.
3. Shoenfeld Y *et al* (eds.). Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa, Humana Press, 2008;Chapter 41:217-20.
4. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:254-65.
5. Van Dijk MA, Retsma JB, Fisher JC, Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem.* 2003;49:1437.
6. Toscano A, Rodolico C, Benvenega S *et al.* Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord.* 2002 Aug;12(6):566-8.
7. Reisin RC, Zurrú C, Buso C, Marchesoni C, Pardal AM, Jadzinski M. Multifocal motor neuropathy, type 1 diabetes and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: an unusual association. *Neuromuscul Disord.* 2005 May;15(5):358-60.
8. Fishman PS, Shy ME, Hart DE, Thompson PE, Cashman NR. Antibodies to the ganglioside GD1b in a patient with motor neuron disease and thyroid adenoma. *Arch Neurol.* 1991 Nov;48(11):1188-90.
9. Polizzi A, Ruggieri M, Vecchio I, Genovese S, Rampello L, Raffaele R. Autoimmune thyroiditis and acquired demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001 Oct;103(3):151-4.

Hipotiroidismo e Doença de Parkinson: a respeito de um caso clínico

Hypothyroidism and Parkinson's Disease: about a clinical case

Daniela Marado¹, Filipe Palavra², Andreia Santos¹, Helena Gens³, Pedro Ribeiro⁴

¹ Médica interna da especialidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

² Médico interno da especialidade de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

³ Assistente hospitalar graduada de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

⁴ Assistente hospitalar graduado de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência: Daniela Alexandra Franco Marado › Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E. – Hospital Geral, Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-853 Coimbra › danielamarado@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/09/2009, revisto em 29/12/2009 e aceite para publicação em 29/12/2009.

RESUMO

Introdução: Apesar de ser reconhecido que as alterações da função tiroideia devem integrar o grupo de eventuais causas de doença extrapiramidal, uma revisão da etiologia do parkinsonismo, na literatura, revela que os estados distiroideus são infrequentemente reportados. O aparecimento de um hipotiroidismo num indivíduo com Doença de Parkinson (DP) pode não ser facilmente detectado, pois ambas as entidades podem ter manifestações semelhantes.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente de 80 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por edema das pálpebras e dos membros, com dois anos de evolução e agravamento recente, tremor, fadiga e obstipação. Tinha antecedentes de DP (desde 2007), insuficiência cardíaca, hipercolesterolemia e anemia, encontrando-se medicada com levodopa, propranolol, ácido fólico, sulfato ferroso, lansoprazol, furosemida, sinvastatina e ácido acetil-salicílico. Tinha sido já observada cinco meses antes por deterioração cognitiva e alterações do comportamento, tendo sido feito o diagnóstico de um síndrome demencial. O exame objectivo revelava um tremor de repouso (tipo “pill-rolling”) de moderada amplitude e baixa frequência, envolvendo preferencialmente o membro superior direito, hipomimia, pele seca, extremidades frias e edema bilateral das pálpebras, mãos e da região pré-tibial. O estudo analítico inicial não revelou alterações significativas e o electrocardiograma mostrou uma bradicardia sinusal (55 bpm) com sinais de baixa voltagem. O estudo da função tiroideia confirmou um hipotiroidismo: TSH=67.3µU/ml, T4I<0.3ng/dl e T3I=1.1pg/ml. A doente teve alta sob levotiroxina em doses crescentes. Um ano depois, em consulta externa, observou-se uma significativa melhoria clínica (bradicinésia, edemas, letargia e obstipação) e analítica (TSH=7.38 µU/ml).

Discussão/Conclusão: A terapêutica de reposição hormonal revelou-se crucial na melhoria das manifestações extrapiramidais e de toda a constelação clínica descrita neste caso. Estas observações permitem especular sobre o papel desempenhado pelas hormonas da tiróide no metabolismo dopaminérgico e mostram como é importante pensar num hipotiroidismo, mesmo em doentes com DP já diagnosticada.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Parkinson; Hipotiroidismo; Parkinsonismo.

ABSTRACT

Background: Although it is commonly recognised that thyroid diseases can simulate extrapyramidal disorders, a review of the causes of parkinsonism shows that they are very briefly reported. The development of hypothyroidism in a patient with Parkinson's disease (PD) can go undetected, since the course of both diseases can involve similar features.

Case report: We describe the case of a woman, 80 years old that came to the Emergency Room (ER) with complaints of hands, feet and eyelids oedema, with near two years of evolution, but recent aggravation, tremor, fatigue and constipation. Medical history was relevant for PD (since 2007), cardiac insufficiency, hypercholesterolemia and anaemia and was under treatment with levodopa, propranolol, folic acid, ferrous sulphate, lansoprazol, furosemide, simvastatine and acetylsalicylic acid. Five months before, she was also observed because of cognitive dysfunction and behavioural abnormalities and a diagnosis of dementia was made. Physical examination revealed a pill-rolling resting tremor of moderate amplitude and low frequency, involving preferentially the right upper extremity, hypomimia, dry skin, cold extremities, bilateral eyelid, hands and pretibial oedema. Blood analysis didn't reveal any relevant abnormality and the electrocardiogram showed signs of a low voltage sinus bradycardia (55 bpm). Thyroid analyses were requested and the results confirmed a hypothyroidism: TSH=67.3µUI/ml, FT4<0.3ng/dl and FT3=1.1pg/ml. Patient was discharged under treatment with levothyroxine increasing doses. One year after, on external consultation, we observed a marked clinical (bradykinesia, oedemas, lethargy and constipation) and analytical (TSH=7.38µUI/ml) improvement.

Discussion/Conclusion: The hormone replacement therapy showed to be somehow effective on improving the extrapyramidal symptoms and the remaining clinical constellation. It is very wise to suspect hypothyroidism in patients with PD and these observations stress the possible role played by thyroid hormones in dopaminergic metabolism.

KEYWORDS

Parkinson's disease; Hypothyroidism; Parkinsonism.

INTRODUÇÃO

De entre todas as patologias endócrinas, as doenças da tiróide são das mais prevalentes em todo o mundo e o hipotireoidismo, em particular, afecta 1% da população em geral, principalmente mulheres. Trata-se de um síndrome clínico que resulta de um défice de actividade das hormonas da tiróide, conduzindo a um abrandamento muito significativo de todos os processos metabólicos, podendo mesmo ser responsável por atrasos irreversíveis do desenvolvimento psicomotor, quando ocorre em crianças¹.

Múltiplas situações podem conduzir a um hipotireoidismo e, em termos fisiopatológicos, reconhecem-se fundamentalmente os seguintes tipos: 1) primário, quando é o

resultado de uma falência da própria glândula tiróide; 2) secundário, quando existe um défice de produção de TSH pela glândula hipófise e 3) terciário, se a estimulação hipotalâmica pela TRH não for adequada. Existe ainda uma entidade rara, conhecida como resistência às hormonas tiroideias, de transmissão autossómica dominante, que pode justificar uma inactividade periférica das hormonas da tiróide por defeitos inerentes à própria estrutura dos receptores^{2,3}.

Em termos clínicos, o hipotireoidismo pode cursar com uma grande variedade de manifestações sistémicas, que são globalmente o resultado de uma diminuição do metabolismo e ainda da deposição de substâncias (particularmente de glicosaminoglicanos) nos tecidos periféricos: fadiga, obsti-

pação, intolerância ao frio, lentificação psico-motora, aumento de peso, dispneia, edemas, perda de cabelo, pele seca e grossa, rouquidão e macroglossia são aspectos frequentemente observados na prática clínica⁴.

Existe ainda uma grande variedade de manifestações da doença que podem envolver o sistema nervoso (tanto central como periférico). Em muitos casos, as manifestações neurológicas ocorrem em concomitância com as sistêmicas já apontadas. Contudo, os sinais e sintomas de disfunção neurológica podem ser a manifestação inicial em alguns doentes e constituir uma fonte significativa de morbidade, podendo não responder, de forma absoluta, à terapêutica de reposição hormonal.

A interrelação fisiopatológica entre o hipotireoidismo e alguns síndromes cognitivo-comportamentais tem sido amplamente explorada na literatura^{5,6}. Contudo, existe um suporte bibliográfico menos prolixo no tocante à eventual relação do hipotireoidismo com doenças neurodegenerativas caracterizadas por hipoactividade de circuitos neuronais específicos, como é o caso da Doença de Parkinson (DP)⁷.

Apesar de não se encontrar ainda documentada qualquer relação fisiopatológica entre o hipotireoidismo e a DP (e vice-versa), ambas as entidades apresentam uma interface clínica e bioquímica curiosa. Ambas cursam com manifestações como rigidez, bradicinésia (a manifestação cardinal da DP), hipomímia facial e alterações da voz, que não só tornam o processo de diagnóstico diferencial mais complexo, como podem também mutuamente mascarar-se, durante a história natural de cada uma⁸⁻¹⁰. E mesmo considerando esta associação um fenómeno incomum, ela torna-se expectável ao se ter em consideração o aumento da prevalência de ambas as entidades nosológicas com o envelhecimento da população: nos idosos, a prevalência do hipotireoidismo pode chegar aos 18%, enquanto a da DP varia entre 0.1 e 1.4%^{11,12}. Para além disso, a levodopa, o fármaco de eleição para tratamento da DP, pode contribuir para diminuir (ainda que de

forma ligeira) os níveis de TSH, sem implicações conhecidas no funcionamento da glândula tiróide, o que pode também contribuir para complicar o diagnóstico diferencial¹³.

Importa, assim, frisar que ambas as entidades não são mutuamente exclusivas e, particularmente num indivíduo idoso, podem coexistir e, se não identificadas e convenientemente tratadas, podem conduzir à acumulação de morbilidade muito significativa.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 80 anos de idade, que recorreu ao SU em Fevereiro de 2008 por edemas generalizados (sobretudo a nível palpebral e dos membros), queixas que já teriam dois anos de evolução, mas de particular agravamento recente. As Fig. 1 e 2 mostram o edema dos membros superiores e inferiores, respectivamente. Para além disso, referia ainda queixas de tremor, cansaço e obstipação. Negava dispneia, tosse ou expectoração, assim como febre.

FIG. 1: Edema do membro superior esquerdo, particularmente identificável a nível da mão. Note-se ainda o aspecto lúzido e seco da pele da doente.



FIG. 2: Edema do membro inferior esquerdo, com sinal de godet presente.



Dos seus antecedentes pessoais (e de acordo com informação da Instituição onde residia, por se encontrar já parcialmente dependente para as suas actividades de vida diária), destacavam-se uma DP com cerca de um ano de evolução, insuficiência cardíaca (a doente negava hipertensão arterial, valvulopatias ou patologia isquémica), hipercolesterolemia e uma anemia não especificada. Estava medicada com levodopa 325 mg/dia (formulação em associação com carbidopa e de libertação imediata), ácido fólico 1 mg/dia, sulfato ferroso 90 mg/dia, lansoprazol 30 mg/dia, furosemida 60 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, ácido acetilsalicílico 150 mg/dia, e propranolol 10 mg/dia.

Ao exame objectivo, apresentava-se vigil, colaborante, lentificada do ponto de vista psico-motor, disfónica e hipomímica. A pele era seca e luzidia e confirmavam-se os edemas pré-tibiais (com sinal de godet presente), assim como da face (nomeadamente palpebrais) e mãos. As extremidades estavam frias, mas sem sinais de cianose periférica. Estava apirética, apresentava uma tensão arterial de 126/59mmHg, uma frequência cardíaca de 57 batimentos por minuto, uma frequência respiratória de 16 ciclos por minuto e a oximetria de pulso revelava uma saturação de 98% em ar ambiente. A auscultação cardíaca era rítmica, não se identificavam sopros e a auscultação pulmonar não revelava nenhuma alteração. Não se identificou qualquer turgescência venosa jugular. Ao exame neurológico, salientava-se uma bradicinésia moderada, um tremor de repouso de moderada amplitude e baixa frequência, envolvendo preferencialmente o membro superior direito, do tipo "pill-rolling" e ainda uma hipertonia generalizada, com fenómeno de roda dentada, em particular envolvendo os membros superiores (mais à direita), aspectos clínicos em consonância com o diagnóstico de DP que a doente já possuía.

Ainda no SU, foram solicitados alguns exames complementares de diagnóstico. O hemograma revelava 12.4 g/dl de hemoglo-

bina (12.0-16.0), sem outras alterações significativas; o estudo bioquímico mostrava apenas de anormal uma ureia de 7.8 mmol/L (3.9-6.1). Foi pedido também o doseamento do pró-BNP, que foi normal, assim como um exame sumário de urina, que não mostrou alterações. Realizou ainda radiografia de tórax, que não mostrou qualquer tipo de patologia pleuroparenquimatosa significativa, para além de um índice cardiotorácico apenas modestamente aumentado (embora o mesmo tenha sido obtido com a doente em decúbito dorsal) e um electrocardiograma, cujo traçado revelava um ritmo sinusal, uma frequência de 55 batimentos por minuto e critérios de baixa voltagem.

Perante todos estes achados, foi solicitado um estudo da função tiroideia (TSH, T3 e T4 livres) por suspeita de hipotiroidismo, que veio a ser confirmado: TSH = 67.3 μ UI/ml (0.4-4.0), T4l < 0.3 ng/dl (0.8-1.9) e T3l = 1.1 pg/ml (1.4-4.4).

A doente teve alta para o ambulatório, com pedido de consulta externa de Medicina, medicada com doses crescentes de levotiroxina (0.025 mg/dia durante 1 semana, seguido de 0.05 mg/dia durante 2 semanas e depois 0.075mg/dia até à data da consulta).

Um mês após a vinda ao SU, em regime de consulta externa, apresentava melhoria dos edemas, corroborada por uma melhoria também do ponto de vista analítico, com uma TSH de 25.73 μ UI/ml. A ecografia entretanto realizada revelava uma tiróide de dimensões discretamente aumentadas e textura difusamente heterogénea. O lobo esquerdo tinha vários nódulos, o maior dos quais com 8 mm e não foram identificadas quaisquer adenomegalias locorregionais.

Um ano após o diagnóstico de hipotiroidismo, regista-se uma marcada melhoria clínica. A doente não apresenta já queixas de obstipação e encontra-se sem edemas. Mantém um tremor bilateral (de predomínio direito) com as características apresentadas, mas melhorou significativamente da

bradicinésia (estadio III de Hoehn&Yahr). Analiticamente, apresenta-se com uma TSH em jejum (antes da toma da medicação anti-parkinsoniana) de 7.383 μ UI/ml.

COMENTÁRIO

O caso apresentado é paradigmático da dificuldade que pode ser encontrada na abordagem diagnóstica de um doente idoso e bradicinético, em ambiente de Urgência, particularmente se o diagnóstico de uma DP já foi previamente realizado.

De facto, no caso em questão, a doente apresentava todos os critérios clínicos suportando esse mesmo diagnóstico (bradicinésia – a característica fundamental da DP – em associação com tremor e rigidez, tendo apenas sido posteriormente constatadas as alterações posturais, já em regime de consulta externa). Portanto, a adequação do tratamento com levodopa/carbidopa é total, existindo ainda uma margem de progressão (incremento de dose) muito significativa.

Contudo, este seria muito provavelmente um caso em que a sintomatologia extrapiramidal, particularmente a bradicinésia, pouco responderia ao aumento da dose da levodopa, a ser efectivamente realizado. A existência de um hipotiroidismo subjacente seria certamente um forte motivo que justificaria a resistência à medicação. E este é um aspecto que deve fazer o clínico desde logo pensar nessa possibilidade diagnóstica: a bradicinésia só iria melhorar quando corrigido o hipotiroidismo com reposição hormonal. De facto, na nossa doente e um ano após a observação no SU, a dose de levodopa mantém-se constante e a doente melhorou significativamente da bradicinésia com o tratamento com levotiroxina. Até sob o ponto de vista estritamente neurológico isto é importante, na medida em que, atrasando os incrementos de dose de levodopa se atrasa também o eventual aparecimento de flutuações motoras relacionadas com a medicação.

Poderemos ainda especular sobre o diagnóstico do síndrome demencial efectuado à doente, também em regime de Urgência, cinco meses antes da observação em análise. De facto, a deterioração cognitiva é muito frequente na DP e nos parkinsonismos em geral, pois trata-se de doenças neurodegenerativas, com perda neuronal muito significativa, à medida que a história natural da doença progride. Contudo, também o hipotiroidismo pode condicionar o aparecimento de alterações cognitivo-comportamentais, que simulam uma demência e que são habitualmente consideradas tratáveis, com a reposição hormonal. Não dispomos de avaliações neuropsicológicas prévias e posteriores ao início da terapêutica com levotiroxina, pelo que será impossível afirmar se o que foi observado no SU, havia cinco meses, não seria já o hipotiroidismo da doente a manifestar-se.

A doente apresentava ainda antecedentes de uma insuficiência cardíaca, apesar de não se ter efectivamente constatado qualquer estigma clínico da mesma entidade, para além de edemas envolvendo as extremidades dos membros inferiores. Contudo, mesmo estando medicada com 60 mg diários de furosemida, não havia registo de qualquer melhoria dos mesmos edemas, de acordo com a informação da Instituição onde a doente se encontrava. Novamente, o hipotiroidismo surge a simular uma patologia particularmente prevalente em doentes idosos: os edemas apenas resolveram com a reposição hormonal, tal como foi constatado na consulta externa.

Voltando novamente à DP, a relação entre o metabolismo dopaminérgico e o tireotrópico existe, como se tem demonstrado em diferentes estudos experimentais. Em humanos saudáveis, verificou-se que a dopamina modula o eixo hipotálamo-hipófise estimulando a secreção de hormona do crescimento e suprimindo a da prolactina¹⁴. Em ratos com DP submetidos a tratamento com 6-hidroxi-dopamina verificou-se que os mesmos não desenvolvem alterações na

secreção de TSH ou qualquer tipo de disfunção tiroideia; no entanto, quando submetidos à administração de dopamina ou apomorfina, apresentam diminuições de TSH de forma aguda¹⁵. Em ratos com substância *nigra* intacta, esta diminuição de TSH existe, mas é menos pronunciada, pressupondo, por isso, um efeito mediado pelas projecções hipotalâmicas do sistema nigroestriado dopaminérgico. A levodopa induz a mesma inibição na produção da TSH; no entanto, um estudo realizado *in vitro* demonstrou a necessidade de uma conversão em dopamina para que esse mesmo efeito se faça sentir¹⁶. A redução da TSH está directamente relacionada com o fármaco, ocorre apenas nas primeiras duas horas após a administração do mesmo e não está relacionada com qualquer tipo de disfunção tiroideia ou duração do tratamento¹⁷. Este efeito tende a ser mais facilmente identificável em indivíduos do sexo masculino¹⁸ e associa-se a uma maior susceptibilidade para disfunção hipotalâmica no contexto de uma DP¹⁹.

Estes aspectos têm uma repercussão prática importante: o doseamento da TSH deve ser feito antes da primeira toma de levodopa da manhã, sob pena de se obter um resultado falsamente diminuído, mascarando um possível hipotiroidismo. E esta é a ideia fulcral deste trabalho: pensar num hipotiroidismo mesmo no contexto de uma doença neurológica com manifestações clínicas em muitos aspectos sobreponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney Jr, LM. Current Medical Diagnosis & Treatment 2008. Lange, 47th Edition: pp 959-64.
2. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. Lange, 6th Edition, pp 235-42.
3. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Resistência às Hormonas Tiroideias. *Rev Port End Diab Metab*. 2007;1:27-33.
4. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):793-803.
5. Mafrica F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons? *J Alzheimers Dis*. 2008 May;14(1):95-105.
6. Samuels MH. Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Oct;15(5):429-33.
7. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, Werneck LC. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Aug;10(6):381-3.
8. García-Moreno JM, Chacón-Peña J. Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion. *Mov Disord*. 2003 Sep;18(9):1058-9.
9. García-Moreno JM, Chacón J. Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2002 Oct 16-31;35(8):741-2.
10. Tandeter HB, Shvartzman P. Parkinson's disease camouflaging early signs of hypothyroidism. *Postgrad Med*. 1993;94:187-90.
11. Li TM. Hypothyroidism in elderly people. *Geriatr Nurs*. 2002;23:88-93.
12. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45:2143-6.
13. Berger JR, Kelley RE. Thyroid function in Parkinson disease. *Neurology*. 1981 Jan;31(1):93-5.
14. Kimber J, Watson L, Mathias CJ. Neuroendocrine responses to levodopa in multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord*. 1999 Nov;14(6):981-7.
15. Männistö P, Mattila J, Kaakkola S. Possible involvement of nigrostriatal dopamine system in the inhibition of thyrotropin secretion in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1981 Dec 17;76(4):403-9.
16. Maayan ML, Sellitto RV, Volpert EM. Dopamine and L-dopa: inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal thyroxine release. *Endocrinology*. 1986 Feb;118(2):632-6.
17. Wingert TD, Hershman JM. Sinemet and thyroid function in Parkinson disease. *Neurology*. 1979 Jul;29(7):1073-4.
18. Sasaki A, Hanew K, Sato S, Yoshinaga K. Evidence for endogenous dopaminergic regulation of thyrotropin (TSH) secretion in man. *Tohoku J Exp Med*. 1983 Jan;139(1):1-7.
19. Otake K, Oiso Y, Mitsuma T, Hirooka Y, Adachi K. Hypothalamic dysfunction in Parkinson's disease patients. *Acta Med Hung*. 1994;50(1-2):3-13.

Ginecomastia: A Perspectiva do Endocrinologista

Gynecomastia: the endocrinologist's perspective

J Mesquita^{1,2}, M Alves^{1,2}, A Varela^{1,2}, C Neves^{1,2}, JL Medina^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João-EPE

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência: Dra. Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia, Hospital de São João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto › joanamesquita1@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/10/2009, revisto em 13/11/2009 e aceite para publicação em 15/11/2009.

RESUMO

A ginecomastia define-se como uma proliferação benigna do tecido glandular mamário do homem que se estende de forma concêntrica a partir do mamilo. Classifica-se como fisiológica (neonatal, pubertária e do adulto) ou patológica.

É frequente e geralmente resulta de um desequilíbrio entre os níveis de estrogénios e os de androgénios livres.

A história clínica e o exame objectivo são fundamentais na sua avaliação: num doente com ginecomastia assintomática (sobretudo de longa duração), sem alterações na história clínica e no exame objectivo, poderá apenas optar-se por aconselhar a perda de peso e o seguimento periódico.

O tratamento deve ser dirigido à sua etiologia. Se a ginecomastia está presente há mais de 1 ano, é improvável que regrida substancialmente, de forma espontânea ou com tratamento médico, devido à provável presença de fibrose. Se é mais recente e está na fase proliferativa, manifestada clinicamente por dor (espontânea ou à palpação), pode tentar-se tratamento médico e se não regredir em 1 ano, a cirurgia poderá ser uma opção.

PALAVRAS-CHAVE

Ginecomastia fisiológica; Ginecomastia patológica; Estrogénios livres; Androgénios livres.

ABSTRACT

Gynecomastia is defined as a benign mammary gland tissue proliferation in man, extending concentrically from the nipple. It can be classified as physiologic (neonatal, pubertal and of the adult) or pathologic.

It is common and generally results from disequilibrium between free estrogens and androgens levels. Clinical history and physical examination are fundamental in its evaluation: in a patient with asymptomatic gynecomastia (especially with long duration), without alterations in clinical history and physical examination, we can recommend the lost of weight and follow-up.

Treatment should be directed to its etiology. If gynecomastia is present for more than a year, it is unlikely to regress substantially, spontaneously or with medical treatment, due to the probable presence of fibrosis. If it is recent and is in the proliferative phase, manifested clinically by pain (spontaneously or at palpation), it can be tried medical treatment and if doesn't regress in a year, surgery can be an option.

KEYWORDS

Physiologic gynecomastia; Pathologic gynecomastia; Free estrogens; Free androgens.

INTRODUÇÃO

A ginecomastia define-se como uma proliferação benigna do tecido glandular mamário no homem que se estende de forma concêntrica a partir do mamilo.^{1,2,3,4} É a condição mamária benigna mais frequente no sexo masculino.⁵ Normalmente é bilateral e relativamente simétrica, mas pode ser assimétrica ou unilateral.^{2,6} A palavra ginecomastia vem do grego *Gyne* (mulher) + *mastos* (mama).⁷ Note-se que, mesmo com a ginecomastia severa, a galactorreia é rara, presumivelmente porque o desenvolvimento completo do tecido acinar mamário requer a presença de progestagénios.³

Deve ser diferenciada do carcinoma da mama no homem, que surge numa frequência de 1/100 da observada na mulher, correspondendo a menos de 1% (cerca de 0,2%) das neoplasias malignas do homem.^{2,6} Este carcinoma, normalmente, apresenta-se como uma tumefacção firme, aderente, dura, irregular, unilateral, localizada fora do complexo aréola-mamilo, podendo acarretar retracção mamilar, repuxamento da pele, ou adenopatias axilares.^{2,6}

Não está bem definido que a ginecomastia *per se* aumente a frequência de carcinoma da mama, excepto no síndrome de Klinefelter,^{3,6} em que foi proposto um aumento do risco em cerca de 10-20 vezes.^{1,6} Estima-se que o carcinoma mamário ocorra em 1/5 dos doentes com este síndrome, o que poderá estar relacionado com a existência de receptores estrogénicos e progestagénicos elevados, ausentes em doentes com ginecomastia idiopática.⁸ Homens com esta patologia devem ser encorajados a realizar o autoexame mamário regular. O papel do rastreio mamográfico ainda não foi provado.¹

O diagnóstico diferencial de ginecomastia inclui ainda a pseudoginecomastia ou lipomastia que corresponde a uma deposição de gordura subareolar, sem proliferação glandular.^{1,3,4,6} Ocorre frequentemente em obesos.^{2,4} A comparação do tecido subareo-

lar com a prega axilar anterior ou outro tecido subcutâneo pode ajudar na diferenciação.⁶

HISTOLOGIA

As alterações histológicas da glândula mamária são iguais, independentemente da etiologia da ginecomastia. A extensão da proliferação glandular depende da intensidade e duração da estimulação. Num estágio inicial (florido), com menos de 6 meses de evolução, existe hiperplasia epitelial ductal extensa, proliferação e alongamento ductal, aumento do tecido conjuntivo estromal e periductal, bem como proliferação de células inflamatórias peri-ductais. É frequente haver dor espontânea ou à palpação.^{4,9} Num estágio tardio (quiescente), com mais de 12 meses de evolução, tende a haver dilatação ductal, sem proliferação celular e aumento do estroma, acompanhado de fibrose e desaparecimento da reacção inflamatória. É raro haver dor.^{5,6,9} É pouco provável que o tratamento médico seja eficaz na fase fibrótica, pelo que se for usado, deve ser tentado na fase inicial.⁴

CLASSIFICAÇÃO

A ginecomastia classifica-se em fisiológica^{10,11} (normalmente menos de 2cm de diâmetro ou entre 2 e 4 cm, mas não dolorosa e sem tendência para aumentar) ou patológica (normalmente mais de 4cm de diâmetro ou com mais de 2cm, acompanhada de dor ou crescimento durante o seguimento).^{11,12} No primeiro caso estão descritos três picos etários: neonatal, pubertário e adulto (também chamado de involucional ou pubertário persistente).^{2,6,7,10,11}

A ginecomastia neonatal resulta do efeito dos estrogénios maternos que passaram através da placenta,⁶ ocorrendo em cerca de 20-30% dos recém-nascidos em algumas séries³ ou em percentagens mais elevadas (60-90%) noutras.^{2,6}

A ginecomastia pubertária normalmente começa por volta dos 10-11 anos^{6,10} (detectável em 30% dos casos, isto é, tecido glandular com mais de 0,5cm de diâmetro)¹¹ e tem um pico aos 13-14 anos,^{2,6} sendo normalmente bilateral. Ocorre em cerca de 4-70% dos jovens.^{1,2,6,7} Na maioria dos casos há regressão espontânea dentro de 1 a 2 anos,^{1,6,9} persistindo aos 20 anos em menos de 20% dos casos (causa mais provável de ginecomastia em jovens na 3ª década).^{1,3} Na transição do estágio pré-pubertário para o estágio pós-pubertário pode haver um desequilíbrio hormonal, com maior produção relativa de estrogénios, antes da secreção de testosterona atingir os níveis do adulto, altura em que a ginecomastia tende a resolver.^{1,3,4,9,13} A elevação dos níveis de IGF1 na

puberdade também poderá desempenhar um papel na ginecomastia pubertária.¹

A ginecomastia adulta tem maior prevalência entre os 50-80 anos (24-65%),^{5,10} aumentando com a idade (36% dos homens adultos jovens; 57% dos homens saudáveis mais velhos^{2,6}; 50-70% dos homens hospitalizados;^{1,2,3,6,11} 40-55% dos homens autopsiados).^{1,4} Tem etiologia mal esclarecida, mas parece resultar de alterações relacionadas com a idade: aumento do tecido adiposo, aumento da actividade da enzima aromatase, diminuição dos níveis de androgénios e aumento da SHBG.⁴

Por seu lado, a ginecomastia patológica resulta de um desequilíbrio entre os estrogénios e os androgénios livres, por diferentes mecanismos^{1,2,3,4,11,14} (tabela I).

TABELA I: Principais mecanismos patofisiológicos da ginecomastia patológica^{1,2,3,4,6}

<p>Excesso de Estradiol Excesso de secreção de estradiol Elevação dos precursores estrogénicos (androgénios aromatizáveis) Substâncias estrogénicas exógenas Fármacos</p> <p>Défice de Testosterona Anorquidia Síndromes hipogonadotróficas Fármacos</p> <p>Perturbação da relação Estrogénios/Testosterona Síndromes hipogonadotróficas Pan-hipopituitarismo Doenças gonadais primárias Insensibilidade aos androgénios Fármacos Tumores Doenças sistémicas (p. e., renal, hepática)</p>	<p>Excesso de Hormonas Reguladoras Hipertiroidismo Acromegalia Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing</p> <p>Outras Causas Trauma local Lesão torácica Lesão da espinal medula Fármacos Causas Incertas Hipersensibilidade do tecido mamário Idiopática</p>
--	---

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

A sua prevalência aumenta com a idade e com o índice de massa corporal, por aumento da actividade aromatase do tecido adiposo.^{1,3,6} Além disso, com a idade, há um aumento da prevalência de hipogonadismo. Há estudos que apontam para que 20% dos homens com mais de 60 anos de idade e 50% dos homens com mais de 80 anos de idade possam apresentar hipogonadismo, com base

no valor da testosterona total e, uma percentagem ainda maior, com base na testosterona livre. A função do eixo hipotálamo-hipófise-testículos é variável no que respeita ao declínio da testosterona relacionado com a idade: as gonadotrofinas podem estar elevadas, mas na maioria dos casos estão normais.^{1,6} Adicionalmente, os homens mais velhos têm múltiplos problemas de saúde e requerem múltiplos fármacos, alguns dos quais podem contribuir para a ginecomastia.¹

1-EXCESSO DE SECREÇÃO DE ESTRADIOL

Os tumores adrenocorticais (adenomas e carcinomas) podem produzir uma ou várias hormonas em excesso, por exemplo androstenediona, di-hidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEAS), aromatizáveis na periferia, ou até produzir, directamente, estradiol.^{1,6} Em cerca de 50% dos casos há uma massa abdominal palpável.⁶ A frequência de feminização é de 1-2%. O pico de incidência ocorre em jovens e em homens de meia-idade. O prognóstico é mau pelo excesso de invasão local e metástases à distância.¹

Por seu lado, os tumores testiculares⁴ (germinativos, células de Leydig ou de Sertoli, cordão sexual) podem também secretar estrogénios ou precursores estrogénicos, ou produzir gonadotrofina coriónica humana (hCG) in situ (focos de células trofoblásticas ou de coriocarcinoma), que estimula a aromatase das células de Leydig.^{1,5,6}

Pode ainda haver tumores que produzem hCG ectopicamente¹⁵ (neoplasias não trofoblásticas) como é o caso de carcinomas do pulmão, rim, fígado e estômago.^{4,6}

2-EXCESSO DE AROMATASE

A enzima aromatase (CYP19A1) ou estrogénio sintetase cataliza a conversão dos precursores esteróides C19 em estrogénios C18. Está presente no tecido adiposo, o principal local de aromatização periférica dos androgénios em estrogénios, mas também nos testículos, osso, cérebro, músculo e folículos pilosos.¹ O seu gene reside no cromossoma 15.^{1,16} Dados recentes da biologia molecular permitem compreender melhor alguns mecanismos que poderão levar à expressão da aromatase em excesso. O gene da aromatase utiliza 9 promotores alternativos para regular a sua transcrição. Diferentes estímulos podem actuar nestas regiões de DNA modulando este processo, como é o caso do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) que parece estar envolvido no excesso de aromatase associado a diferentes neoplasias.¹⁶

Pode ocorrer excesso de actividade aromatase em diferentes patologias, por exemplo, na obesidade, no hipertiroidismo e em neoplasias esporádicas, tais como, tumores de células de Sertoli, carcinomas hepatocelulares, melanomas, coriocarcinomas, tumores adrenais (tabela II).⁴ A própria ginecomastia idiopática pode reflectir aumento da actividade aromatase, tendendo a aumentar com a idade, provavelmente por aumento da percentagem de gordura corporal.^{4,17,18}

TABELA II: Excesso de Actividade Aromatase (adaptado de Braunstein GD)²³

<p>I. Aumento da Aromatase</p> <p>A. Aumento da actividade em tecido normal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidade 2. Idade e aumento da percentagem de gordura <p>B. Desregulação da aromatase</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de excesso de aromatase <ol style="list-style-type: none"> a. Familiar b. Esporádico <p>C. Neoplasias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Produção eutópica <ol style="list-style-type: none"> a. Tumores das Células de Sertoli <ol style="list-style-type: none"> i. Isolado ii. Síndrome de Peutz-Jeghers iii. Complexo de Carney b. Tumores do trofoblasto 2. Produção ectópica <ol style="list-style-type: none"> a. Neoplasias adrenocorticais feminizantes b. Carcinoma hepatocelular <p>Melanoma</p> <p>II. Mecanismo Desconhecido</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Ginecomastia idiopática B. Tirotoxicose
--

Existem ainda formas de ginecomastia familiar que se associam a excesso de actividade desta enzima: síndrome de Peutz-Jeghers (ginecomastia, tumores de células de Sertoli, lesões pigmentadas mucocutâneas, tumores malignos gastro-intestinais, genito-urinários e pancreáticos)^{3,11,19} e complexo de Carney (doença supra-renal nodular pigmentada primária, mixomas cardíacos, tumores endócrinos, por exemplo, síndrome de Cushing, lântigos, tumores de células de Sertoli calcificados), ambos de transmissão autossómica dominante.^{3,11,20}

É de referir, ainda, o síndrome de excesso de aromatase que, embora raro, tem um

impacto clínico significativo. Parece relacionar-se com inversões e polimorfismos do gene da aromatase, com transmissão autossômica dominante.^{21,22} Caracteriza-se por puberdade precoce, ginecomastia familiar de início precoce (pré-pubertária) que ocorre na altura da adrenarca, idade óssea acelerada na infância e altura adulta final diminuída, devido à fusão epifisária prematura.^{1,3} Apesar das gonadotrofinas poderem estar suprimidas pelos estrogénios elevados e a concentração de testosterona, bem como os volumes testiculares poderem estar diminuídos, a fertilidade e a libido normalmente são normais.¹ Em algumas formas, existe conversão sistémica de androgénios a estrogénios em até 50%.^{21,22}

3-EXCESSO DE PRECURSORES AROMATIZÁVEIS

A ginecomastia pode resultar de um excesso de precursores aromatizáveis em situações de tumores supra-renais ou hiperplasia supra-renal congénita.^{1,4,6}

4-ADMINISTRAÇÃO EXÓGENA DE SUBSTÂNCIAS ESTROGÉNICAS

Muitas medicações ou cremes tópicos fornecem estrogénios ou substâncias estrogénicas passíveis de absorção e acção sistémicas.⁴ É o caso do dietilstilbestrol,²⁴ digoxina,²⁵ anticonceptivos orais,²⁶ fitoestrogénios,²⁷ marijuana,^{8,9} óleo de lavanda,²⁸ bem como produtos alimentares em que tenham sido usados estrogénios como anabolizantes (por exemplo, carnes, leite ou outros derivados animais).^{1,3}

5-ADMINISTRAÇÃO EXÓGENA DE PRECURSORES ESTROGÉNICOS

A administração de precursores estrogénicos também pode causar ginecomastia. A título de exemplo, refere-se os esteróides anabólicos em jovens que os utilizam para desenvolvimento da massa muscular.¹

6-DÉFICE DE ANDROGÉNIOS

Existem situações que cursam com estradiol normal e testosterona diminuída, como é o caso do hipogonadismo,⁴ com défice incompleto de gonadotrofinas (relativa preservação da hormona folículo estimulante - FSH), em que há uma maior perturbação da secreção de androgénios do que estrogénios (por exemplo, síndrome do eunuco fértil,²⁹ hipopituitarismo).³⁰ Tal também ocorre na anorquidia, em que os homens têm ginecomastia por défice de androgénios testiculares, mas produção normal de androgénios supra-renais,³¹ na utilização de alguns fármacos (quetozonazol, espirolactona),⁴ que diminuem a ligação dos estrogénios à SHBG e inibem a síntese de testosterona, e com o consumo de drogas (metadona, heroína) e de álcool.^{1,4,6}

diol normal e testosterona diminuída, como é o caso do hipogonadismo,⁴ com défice incompleto de gonadotrofinas (relativa preservação da hormona folículo estimulante - FSH), em que há uma maior perturbação da secreção de androgénios do que estrogénios (por exemplo, síndrome do eunuco fértil,²⁹ hipopituitarismo).³⁰ Tal também ocorre na anorquidia, em que os homens têm ginecomastia por défice de androgénios testiculares, mas produção normal de androgénios supra-renais,³¹ na utilização de alguns fármacos (quetozonazol, espirolactona),⁴ que diminuem a ligação dos estrogénios à SHBG e inibem a síntese de testosterona, e com o consumo de drogas (metadona, heroína) e de álcool.^{1,4,6}

7-PERTURBAÇÃO DA RELAÇÃO ESTRADIOL/TESTOSTERONA

Hipogonadismo Primário

Associa-se a défice de secreção de androgénios e aumento compensatório da hormona luteinizante (LH) e FSH (hipogonadismo hipergonadotrófico) que estimula a secreção de estradiol pela enzima aromatase das restantes células de Leydig testiculares, com aumento da relação estradiol/testosterona.^{1,6,9,31} Adicionalmente a aromatização periférica dos androgénios supra-renais permanece inalterada.⁶ Tal ocorre nas diferentes etiologias do hipogonadismo primário: síndrome de Klinefelter (50-80% dos doentes têm ginecomastia),^{1,6} infecções (orquite associada a parotidite),³² traumas, doenças infiltrativas, insuficiência vascular, quimioterapia e radioterapia.^{6,33}

Hipogonadismo Secundário

Embora seja menos comum do que no hipogonadismo primário, a ginecomastia também pode ocorrer no hipogonadismo secundário por hipopituitarismo parcial.⁶ Neste caso há hipogonadismo hipogonadotrófico (diminuição da produção de LH) por patologia hipotálamo-hipofisária, que leva a diminuição da produção de testosterona e estradiol pelos testículos, enquanto a glân-

dula supra-renal continua a produzir androgénios aromatizáveis e estrogénios.^{1,6}

Resistência / Insensibilidade aos Androgénios

A ginecomastia pode resultar da alteração da acção dos androgénios a nível tecidual por defeito nos seus receptores, como é o caso dos síndromes de insensibilidade aos androgénios, que resultam de mutações no gene do receptor dos androgénios ligadas ao cromossoma X.^{1,10,34} Podem ser completos, ocorrendo com uma prevalência de 1/20.000-64.000 nascimentos do sexo masculino, ou parciais, com uma prevalência desconhecida.³⁴

A insensibilidade completa aos androgénios, manifesta-se tipicamente por cariótipo masculino (46,XY), mas fenótipo feminino (pouco pêlo axilar e púbico; vagina curta em fundo-de-saco, sem útero, trompas ou ovários, ou testículos intra-abdominais). É raramente diagnosticada na infância. Na puberdade ocorre desenvolvimento de caracteres sexuais femininos, por exemplo, mamas, mas há amenorreia e infertilidade. Analiticamente, a testosterona e a LH tendem a estar aumentadas (uma vez que o hipotálamo e a hipófise também são resistentes), a FSH normal e o estradiol aumentado (por aromatização da testosterona).^{34,35}

Por seu lado, a insensibilidade parcial aos androgénios muitas vezes é descoberta na infância por haver características sexuais masculinas e femininas (ambiguidade sexual): fusão parcial dos lábios, aumento do clitóris, vagina curta em fundo-de-saco, hipospádias, subdesenvolvimento do sistema reprodutor masculino, infertilidade e ginecomastia. Pode haver fenótipo primariamente masculino, oligospermia e ginecomastia na idade adulta.^{34,35}

Bloqueio dos receptores androgénicos da mama

No quotidiano, para tratamento de patologias comuns, são usados diferentes fármacos, como a espironolactona,^{4,10} a flu-

tamida, a ciproterona, a cimetidina¹⁰ e a bicalutamida,^{4,10} capazes de bloquear a ligação dos androgénios aos seus receptores, impedindo a sua acção.

Doenças Sistémicas

Diferentes patologias que condicionam malnutrição (por exemplo, insuficiência renal crónica – IRC, doença hepática, colite ulcerosa, fibrose cística) podem acarretar ginecomastia⁷ por mecanismos mal esclarecidos, mas que parecem envolver alterações endócrinas.^{1,4,6}

No caso da IRC acompanha-se de muitas alterações no eixo gonadal. É frequente os homens manifestarem sinais e sintomas de hipogonadismo, com defeitos na esteroidogénese testicular e na espermatogénese.¹ As causas parecem ser disfunção das células de Leydig, diminuição da testosterona, aumento moderado da LH e, por vezes, da FSH.^{1,6} Normalmente, também há aumento dos níveis de prolactina por diminuição da sua depuração e aumento da sua produção, provavelmente por um distúrbio hipotalâmico funcional.^{1,6} Tende a haver, ainda, aumento do estradiol.⁶

Além disso, doentes com IRC desenvolvem ginecomastia quando começam a diálise (ocorre ginecomastia em 50% dos doentes em hemodiálise), o que pode indicar que o mecanismo subjacente é semelhante ao observado na fome e alimentação. Antes da diálise, estes homens estão muitas vezes nauseados e anoréticos, estando sob dieta com restrição proteica, perdendo, muitas vezes, peso. Após início da diálise, o seu estado nutricional melhora.^{1,6}

Também pode haver ginecomastia na doença hepática crónica por diferentes mecanismos, nomeadamente diminuição do metabolismo da androstenodiona (que pode ser aromatizada na periferia) e aumento da SHBG, com consequente diminuição da testosterona livre.¹ Ocorre ainda diminuição do metabolismo dos estrogénios, aumento da produção de androstenodiona pela supra-renal e aumento da aro-

matização dos androgénios em estrogénios a nível hepático. Além disso, a própria etiologia desta doença pode estar na base da ginecomastia, como é o caso do álcool que perturba a capacidade de esteroidogénese testicular, acarretando hipogonadismo hipergonadotrófico.^{1,6,7,36}

8-ANOMALIAS DAS HORMONAS REGULADORAS

Hiperprolactinemia

Na hiperprolactinemia, independentemente da sua etiologia, tende a haver diminuição da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH), gonadotrofinas e testosterona (hipogonadismo secundário).⁹ No entanto, muitos homens com aumento da prolactina não têm ginecomastia, pelo que é improvável que esta hormona *per si* seja responsável pela ginecomastia.¹

Hipertiroidismo

Cerca de 10-40% dos homens com hipertiroidismo podem desenvolver ginecomastia, que resolve com a correcção da função tiroideia.^{1,6} Nesta doença há aumento da produção de SHBG que tem menor afinidade para o estradiol do que para a testosterona, ligando mais esta última hormona.^{1,4,6,9}

Síndrome de Cushing

Os glucocorticóides interferem directamente com a síntese de testosterona e induzem hipogonadismo relativo. Além disso, levam a aumento da adiposidade, com aumento da actividade aromatase. Pode ainda haver aumento dos substratos supra-renais para aromatização.^{4,37}

9-OUTRAS CAUSAS

Fármacos

A lista de fármacos que pode acarretar ginecomastia é extensa e a patofisiologia subjacente variada. Alguns já foram referidos aquando da explicação das causas anteriores de ginecomastia. De qualquer forma, a título de exemplo, são de salientar a amiodarona, a digoxina, os nitratos, os

analgésicos opióides, os β -bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o diazepam, a heparina, o omeprazol, o metronidazol, a isoniazida, o metotrexato, a ciclosporina, a fenitoína, a quinidina, os anti-retrovíricos, a teofilina, a vitamina E,^{1,2,7,38} as estatinas¹⁰ e a pregabalina.¹⁶

A associação dos fármacos com ginecomastia nem sempre está bem estabelecida e não existe um limiar bem definido.^{1,38} Além disso, fármacos dentro da mesma classe podem causar ginecomastia em graus diferentes.³⁸ Por exemplo, entre os bloqueadores dos canais de cálcio, a nifedipina associa-se a maior frequência de ginecomastia e o diltiazem a menor.³⁸ Dentro dos inibidores da secreção ácida gástrica, existe maior frequência de ginecomastia com a cimetidina, seguindo-se a ranitidina e, em menor frequência, o omeprazol.¹⁵

Hipersensibilidade do tecido mamário

Uma outra causa de ginecomastia, por vezes esquecida, é o aumento da actividade aromatase em doentes com ginecomastia idiopática. Doentes com história de ginecomastia em recém-nascidos poderão ser mais propensos a ginecomastia pubertária persistente, devido ao tecido mamário ter aumento hereditário da sensibilidade aos estrogénios.¹⁰

10-CAUSAS INCERTAS

Existem ainda outras causas de ginecomastia cuja patofisiologia ainda não está bem esclarecidas.

Fome e Alimentação

A fome parece associar-se a uma diminuição da produção de gonadotrofinas e testosterona (hipogonadismo hipogonadotrófico), com níveis de estrogénios quase normais pela produção supra-renal. A alimentação permite retomar a função normal, com aumento das gonadotrofinas e do estradiol relativamente à testosterona.⁹ A fase de recuperação mimetiza as alterações que ocorrem

durante a fase inicial da puberdade (“segunda puberdade”). Normalmente, afecta homens com doenças crónicas associadas a malnutrição,^{1,6} sendo transitória e remitindo espontaneamente na maioria dos doentes, num período de 1 a 2 anos.¹

Este tipo de ginecomastia foi reconhecido pela primeira vez após a Segunda Guerra Mundial, em que homens libertados de campos de concentração, algumas semanas após retomarem a dieta normal, desenvolveram ginecomastia que persistiu cerca de 1-2 anos, com posterior resolução espontânea.^{1,6}

Um mecanismo semelhante pode estar presente noutras doenças, nomeadamente na ginecomastia associada à diálise^{1,6}, diabetes mellitus, tuberculose, lepra,³⁹ infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁴⁰ e até fármacos como a isoniazida, que levam a uma melhoria clínica significativa de um estado de malnutrição.¹ No caso da diabetes mellitus, ocasionalmente, também pode haver uma reacção inflamatória fibrosa, que histologicamente corresponde a uma mastite crónica perivascular e periductal, com predomínio de linfócitos B, fibrose focal e fibrose estromal epitelióide (mastopatia diabética).^{1,41} No caso da infecção pelo HIV, a ginecomastia também pode ser provocada pelo tratamento anti-retrovírico, sobretudo os inibidores da protease, como o efavirenz, que apresenta um efeito “estrogénio-like”; contudo, o aumento mamário é, geralmente, por gordura, no contexto da lipodistrofia.^{1,42}

MOTIVO DE CONSULTA POR GINECOMASTIA NOS ADULTOS

Os principais motivos de consulta por ginecomastia nos adultos são a ginecomastia idiopática (25%), ginecomastia pubertária persistente (25%), fármacos (10-20%), cirrose ou malnutrição (8%), hipogonadismo primário (8%), tumores testiculares (3%), hipogonadismo secundário (2%), hipertiroidismo (1,5%) e IRC (1%).^{6,10}

AVALIAÇÃO E ORIENTAÇÃO DIAGNÓSTICA

A apresentação clínica típica consiste no aumento mamário, bilateral em 50% dos casos, frequentemente hipersensível ou doloroso. O indivíduo deve ser avaliado em decúbito dorsal com os braços atrás da cabeça. Para determinar se se trata de ginecomastia, deve-se apertar o tecido mamário entre o dedo indicador e o polegar: na ginecomastia verdadeira palpa-se um disco retro-areolar firme, concêntrico e móvel, notando-se a demarcação entre o tecido firme e a gordura adjacente. Quando existem dúvidas sobre a consistência do tecido, se é glandular ou adiposo, pode ser útil comparar com o tecido adiposo presente na região anterior ou lateral das pregas axilares.⁴

A anamnese e o exame objectivo são geralmente suficientes para identificar a ginecomastia pubertária, causas farmacológicas, ou um processo patológico subjacente, com a possível excepção do hipogonadismo ligeiro.^{1,7}

É importante ter em conta a idade do indivíduo. No adolescente ou adulto jovem é preciso considerar o síndrome de Klinefelter, o excesso de actividade da aromatase, esporádico ou familiar, a insensibilidade aos androgénios, a existência de tumores feminizantes testiculares e da supra-renal, o hipertiroidismo e o abuso de drogas. São ainda importantes o tempo de evolução, a velocidade do aumento mamário, a existência de dor ou galactorreia, de sinais e sintomas de défice de androgénios, o uso de fármacos, a exposição a quimioterapia ou radioterapia, o estado nutricional e a concomitância de outras doenças, nomeadamente diabetes, insuficiência renal crónica, insuficiência hepática, cardíaca ou pulmonar e patologia tiroideia. Deve-se ainda procurar evidência de excesso de secreção de prolactina, hormona de crescimento, cortisol ou hormonas tiroideias, bem como história de traumatismo torácico e história familiar de ginecomastia

(por exemplo, síndrome de insensibilidade aos androgénios).¹

No que respeita à ginecomastia fisiológica, geralmente não é necessário fazer uma avaliação extensa ou iniciar tratamento dirigido. A ginecomastia pubertária resolve espontaneamente no período de várias semanas a 3 anos em 90% dos indivíduos; todavia, quando o tecido mamário é superior a 4 cm, a regressão poderá não ser completa.⁴³

Quando a ginecomastia é assintomática, estável e inferior a 4-5 cm, particularmente em obesos, a história e o exame objectivo são também, provavelmente, suficientes. Poder-se-à dosear a testosterona total e se esta estiver diminuída, dosear a testosterona livre e a LH para excluir hipogonadismo, que tende a desenvolver-se com a idade.⁴³

São indicações para uma avaliação mais extensa a presença de dor, um crescimento rápido, ou a palpação de uma massa dura, irregular ou excêntrica, bem como a existência de uma lesão superior a 4 cm. Em indivíduos magros, ginecomastia de 2 a 4 cm deve também ser avaliada mais extensivamente.¹

No adolescente ou adulto com ginecomastia uni ou bilateral dolorosa de início agudo, sem causa óbvia, deve fazer-se uma avaliação hormonal, incluindo os doseamentos de β -hCG, testosterona, LH e estradiol de modo a se excluïrem patologias graves potencialmente tratáveis, embora sejam pouco frequentes neste contexto.⁴⁴ De acordo com a situação, poderão ainda ser ponderados os doseamentos de DHEAS, SHBG, prolactina e funções tiroideia, hepática e renal.⁴³

Por seu lado, não existe consenso relativamente à abordagem bioquímica da ginecomastia no indivíduo assintomático. Num estudo retrospectivo de 87 homens com ginecomastia assintomática, 16% tinham doença renal ou hepática, 21% tinham ginecomastia induzida por fármacos e 2% tinham hipertiroïdismo; 61% considera-

ram-se casos idiopáticos. Neste último grupo, dos 53 doentes, 45 fizeram estudo endócrino; apenas 1 doente (2%) apresentava endocrinopatia, um tumor testicular oculto de células de Leydig.⁴⁴ Assim, Braunstein e colaboradores,⁴ recomendam no indivíduo assintomático, não preocupado com a ginecomastia e sem história clínica ou exame objectivo sugestivos, uma avaliação mais minimalista (doseamento da testosterona e LH), embora mesmo o uso destes seja controverso, sendo que a redução do peso é o tratamento necessário, na maioria dos casos.⁴⁵

A ecografia mamária pode ser usada para distinguir a presença de gordura (pseudoginecomastia) do tecido glandular. A mamografia e a biópsia aspirativa são importantes para o diagnóstico de carcinoma da mama. As lesões firmes, de consistência pétreia e irregulares, excêntricas, aderentes aos planos profundos e associadas a escorrência mamilar sanguinolenta ou à presença de adenopatias axilares levantam preocupação acerca de malignidade, que deve ser excluída, geralmente, por biópsia excisional.⁴³

A ecografia testicular é útil na determinação do volume testicular e contribui para a identificação de tumores testiculares, mesmo de tamanho reduzido. Deve ser realizada na suspeita destas situações, nomeadamente quando se encontram valores elevados de estradiol.¹

TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Quando existe uma causa subjacente, incluindo factores nutricionais, uso de drogas ou de determinados fármacos, a suspensão destes comportamentos deve levar à regressão da ginecomastia em algumas semanas. Se esta melhoria não se verificar ou se o fármaco não poder ser removido, pode tentar-se o tratamento médico.¹

Se o hipogonadismo primário ou secundário são a causa da ginecomastia, a terapêutica de substituição deve ser iniciada com reposição de testosterona.

Genericamente, para os doentes com ginecomastia idiopática ou para aqueles com ginecomastia residual após abordagem da causa primária, pode considerar-se a hipótese de tratamento médico ou cirúrgico. Uma vez que a ginecomastia resulta de um excesso relativo de estrogénios, o tratamento médico tem como objectivos o bloqueio da acção estrogénica no tecido mamário (anti-estrogénios como tamoxifeno, raloxifeno e clomifeno), a diminuição da produção de estrogénios (inibidores da aromata-se) ou o combate do efeito dos estrogénios pela administração de androgénios. Contudo, há poucos estudos prospectivos randomizados bem desenhados para a determinação da eficácia do tratamento médico da ginecomastia.¹

A duração da ginecomastia é um factor major de decisão quanto ao início e tipo de terapêutica. É pouco provável haver benefício da terapêutica médica em homens com ginecomastia na fase fibrótica tardia (duração superior ou igual a 12 meses). A terapêutica médica, quando indicada, deve ser começada precocemente, isto é, durante a fase rápida, proliferativa, manifestada por dor/hipersensibilidade mamária.⁴

Nos adolescentes poderá optar-se por observação 3 a 6 meses na maioria dos casos. É razoável tentar-se tratamento médico (por exemplo, tamoxifeno 10mg 2vezes/dia, durante 3 meses) em doentes com aumento mamário significativo que causa dor ou perturbação emocional. Pode ser necessário intervenção em doentes com ginecomastia persistente na adolescência tardia ou início da vida adulta.⁴³ Por seu lado, nos adultos poderá optar-se por observação 3 a 6 meses, após exclusão de causas patológicas. No homem assintomático com ginecomastia estável de longa duração não é necessário nenhum tratamento específico.¹ Se a ginecomastia for dolorosa e persis-

tir mais de 3 meses, mais uma vez poderá usar-se tamoxifeno (10mg, 2vezes/dia). Se a ginecomastia persistir mais de 1 a 2 anos e estiver associada a perturbação psico-emocional, aconselha-se o tratamento cirúrgico, uma vez que já haverá fibrose e ausência de resposta ao tratamento médico.

Nenhum dos fármacos anteriormente referidos para o tratamento da ginecomastia induz regressão completa, mas pode induzir regressão parcial e melhorar a dor. Nenhum foi aprovado pela FDA, para o tratamento da ginecomastia. Faz-se de seguida uma breve exposição sobre características de alguns deles e resultados da sua utilização prática.

1-TAMOXIFENO

O tamoxifeno é um antagonista dos estrogénios que bloqueia o seu efeito em todos os tecidos, incluindo o mamário, sendo comumente usado como agente quimioterápico no cancro da mama. É eficaz na ginecomastia de aparecimento recente quando usado nas doses de 10 a 20mg, duas vezes por dia.⁴³ Segundo Braunstein e colaboradores,⁴ na fase aguda, proliferativa da ginecomastia, pode testar-se a administração de 20mg/dia até 3 meses. Se não houver regressão ao fim de um ano, a remoção cirúrgica do tecido mamário glandular e da gordura subareolar é uma opção com bons resultados cosméticos na maioria dos doentes. Num estudo de Ting ACW e colaboradores⁴⁶ que envolveu homens com ginecomastia devido a várias causas, foi usado tamoxifeno nas doses de 10-20mg/dia durante 3 a 9 meses, ocorrendo resolução da ginecomastia em 90%.⁴⁷

Na recorrência, após paragem da medicação, pode ser tentado outro ciclo terapêutico.⁴⁵ Tem-se constatado uma redução parcial a completa em até 80%.⁴³

Este fármaco geralmente é bem tolerado, mas podem ocorrer alguns efeitos adversos, como náuseas e desconforto epigástrico.⁴³

2-RALOXIFENO

Trata-se de outro modulador selectivo

dos receptores dos estrogénios relacionado com o tamoxifeno. Lawrence e colaboradores demonstraram uma maior eficácia do raloxifeno na redução mamária na maioria de jovens com ginecomastia pubertária persistente.⁷³ Considera-se, no entanto, que os dados são insuficientes para recomendar a sua utilização.⁴⁸

3-CLOMIFENO

Trata-se de um estrogénio sintético fraco com ação anti-estrogénica, ligando-se aos receptores estrogénicos e bloqueando, assim, a ligação dos estrogénios circulantes. Estimula o eixo hipotálamo-hipófise, aumentando a produção de gonadotrofinas, o que leva ao aumento da testosterona e estrogénios.

Os resultados foram menos promissores do que com o tamoxifeno.⁴⁹ Verifica-se uma redução parcial em 50% dos indivíduos e uma remissão completa em apenas 20%. Os efeitos adversos, são raros e incluem alterações visuais, exantema, tonturas, cefaleias e náuseas.⁴³

4-TESTOLACTONA

É um inibidor da aromatase, bloqueando a formação de estrogénios. Foi usado, com sucesso variável, nas doses de 150mg, 3 vezes por dia, durante 6 meses. É referido em pequenos estudos como benéfico no tratamento da ginecomastia, embora menos eficaz do que o tratamento com tamoxifeno. Náuseas, vômitos, edemas e agravamento da hipertensão foram mencionados com a sua utilização.⁴³

5-ANASTRAZOL

É um inibidor da aromatase que não se mostrou melhor que o placebo num estudo randomizado controlado em 80 rapazes com ginecomastia, pelo que não está recomendado na ginecomastia pubertária.⁵⁰ Também em homens com cancro da próstata, com ginecomastia associada ao uso de bicalutamida, o tamoxifeno foi significativamente mais eficaz do que o anastrozole

na diminuição da dor ou hipersensibilidade mamárias e ginecomastia.⁵¹

6-DANAZOL

É um derivado sintético da testosterona que inibe a secreção de LH e FSH, diminuindo assim a secreção testicular de estradiol. A dose usada no tratamento da ginecomastia é de 200mg, duas vezes por dia. Os efeitos adversos incluem o ganho de peso, acne, cainbras, retenção de fluidos, náuseas, alterações dos parâmetros de função hepática ou até carcinoma, não devendo ser usado mais de 6 meses.⁴³

7-TESTOSTERONA

A reposição da testosterona leva à resolução da ginecomastia na maioria dos homens hipogonádicos. No entanto, uma vez que pode ser aromatizado em estradiol, pode, paradoxalmente, levar ao aparecimento de ginecomastia *de novo*. Por este motivo, foram tentados androgénios não aromatizáveis como a di-hidrotestosterona (DHT), quer por via sistémica, quer por via tópica. Como efeitos laterais da sua utilização refere-se a alopecia, a exacerbação da hiperplasia benigna da próstata e o aumento do risco de carcinoma da próstata.

Por fim, faz-se uma breve referência à utilização de radioterapia e da cirurgia na ginecomastia.

8-RADIOTERAPIA

Foi usada em doentes com carcinoma da próstata para prevenção de mastalgia de novo, hipersensibilidade mamária e ginecomastia associada ao tratamento anti-androgénico. Também já foi tentada para o tratamento da ginecomastia pubertária, sendo que no adulto jovem o risco a longo prazo de cancro da mama é preocupante.^{52,53}

9-CIRURGIA

Está indicada na ginecomastia pubertária persistente, com mais de 5cm e com duração superior a 3 anos. Está ainda indicada quando não há regressão espontânea

ou com tratamento médico, em caso de intolerância ao tratamento médico e quando a ginecomastia se associa a desconforto físico ou psicológico significativo.

Geralmente envolve excisão do tecido glandular através de incisão peri-areolar e pode incluir a lipoaspiração.⁵⁴ Mesmo esta opção terapêutica nem sempre leva a completa satisfação dos doentes, sobretudo por ginecomastia residual, persistência de prega inframamária que demarca o tórax do abdómen, persistência de tecido cutâneo em excesso ou cicatriz local.⁵⁵ Não se recomenda em adolescentes, até o tamanho testicular adulto ser atingido, uma vez que pode ocorrer aumento mamário se a cirurgia for realizada antes do término da puberdade.

No que respeita a terapêutica cirúrgica, é de referir que esta deverá ser levada a cabo por cirurgião plástico com experiência nesta área.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O algoritmo de diagnóstico não é consensual em relação aos indivíduos adultos com ginecomastia. Contudo, as medições séricas hormonais de β -hCG, LH, testosterona e estradiol provavelmente deveriam ser efectuadas em todos os doentes com ginecomastia comprovada. Na maioria dos indivíduos em que se decide por uma avaliação hormonal, a causa da ginecomastia é idiopática, mas como o hipogonadismo é uma causa importante e tratável de ginecomastia, pretende-se assim um reconhecimento e intervenção precoces.

Embora não tenha sido provado, a maioria dos casos de ginecomastia assintomática parecem dever-se à aromatização dos androgénios na gordura subareolar, assim como ao declínio na produção de testosterona associado à idade. Assim, não está esclarecido porque é que os inibidores da aromatase não são mais eficazes no tratamento destes doentes ou na prevenção do desenvolvimento da ginecomastia em doen-

tes com cancro da próstata tratados com anti-androgénios.

A maioria dos estudos com os fármacos supracitados foram não-controlados e portanto difíceis de interpretar, até porque a ginecomastia pode resolver espontaneamente. Os escassos estudos randomizados são prejudicados por se basearem em pequenas amostras.

Embora a ginecomastia seja um achado assintomático frequente ao exame físico e subvalorizado, pode representar um sinal de uma doença subjacente ou um efeito lateral farmacológico indesejável. A correcta avaliação é essencial para identificar a sua causa e para orientar o seu adequado tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Narula HS, Carlson H. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:497-519
2. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007;61:1209-1215
3. Bhasin S. Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition; Saunders Elsevier 2008:669-672
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37
5. Daniels IR, Layer GT. Testicular tumours presenting as gynecomastia. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:437-9
6. Bembo SA, Carlson HE. Gynaecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 2004;71:511-7
- 7 - Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev.* 2009;30:343-75
8. Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1011-1013
9. Braunstein GD. Testes. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition; McGraw Hill 2007:495-497
10. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328:490-5
11. Bhasin S, Jameson JL. Disorders of the testes and male reproductive system. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*; McGraw-Hill, 2006:185-186
12. Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982;90:191-7
13. Moore DC, Schlaefor LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty: V. transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:492-9
14. Heruti RJ, Dankner R, Berezin M, et al. Gynecomastia and risk of malignant tumors: a cohort study. *BMC Cancer* 2002;2:26-31
15. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazol and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994;308:503-6
16. Bulun SE, Noble LS, Takayama K, et al. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression. *J. Steroids Biochem Mol Biol* 1997;61:133
17. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1348-57
18. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain of function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65
19. Udey M C. Gynecomastia and mucosal lentiginos in a 8-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:660-2
20. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-6
21. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1348-57
22. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65
23. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:315-24
24. Hendrickson DA, Anderson WR. Diethylstilbesterol therapy gynecomastia. *JAMA* 1970;213:468
25. Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, et al. Interaction of digitalis and spironolactone with sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;46:338-44
26. Harrington JM, Stein GF, Rivera RO, et al. The occupational hazards of formulating oral contraceptives: a survey of plant employees. *Arch Environ Health* 1978;33:12-5
27. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, et al. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:191-6
28. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and

- tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356:479-85
29. Shiraiishi K, Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone. *Endocr J* 2003;50:733-7
 30. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9:335-42
 32. Aiman J, Brenner PF, MacDonald PC. Androgen and estrogen production in elderly men with gynecomastia and testicular atrophy after mumps orchitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:380-6
 33. Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, *et al.* Gynaecomastia with hypergonadotropic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1141-4
 34. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mayrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens)* 2008;7:217-29
 35. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, *et al.* Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271- 321
 36. Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990;150:563-5
 37. Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte JA. Cushing's syndrome. *Clin Dermatol* 2006;24:260-5
 38. Thompson DF, Carter JR. Drug induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13:37-45
 39. Morely JE, Distiller LA, Sagel J, *et al.* Hormonal changes associated with testicular atrophy and gynecomastia in patients with leprosy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;6:299-303
 40. Toma E, Therrien R. Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 1998;12:681-2
 41. Hunfield KP, Basler R, Kronsbein H. Diabetic mastopathy in male breast - a special type of gynecomastia: a comparative study of lymphocytic mastitis and gynecomastia. *Pathol Res Pract* 1997;193:197-205
 42. Gewurz BE, Dezube BJ, Plantanowitz L. HIV and the breast. *AIDS Read* 2005;15:392-6
 43. Allee MR. Gynecomastia. In *emedicine.com*, 2006.
 44. West KW, Rescorla FJ, Scherer LR III, Grosfeld JL. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in pediatric population. *J Pediatr Surg* 1995;30:182-7
 45. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
 46. Ting ACW, Chow LWC, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.
 47. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004;13:615
 48. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, *et al.* Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145(1):71-6.
 49. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. *Clinical and endocrine studies. Am J Dis Child* 1983;137(11):1080-2.
 50. Plourde PV, Reiter EO, Hann-Chang J, *et al.* Safety and Efficacy of Anastrozole for the Treatment of Pubertal Gynecomastia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* Vol. 89, No. 9 4428-4433.
 51. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, *et al.* Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):808-15.
 52. Dobs A, Darkes M. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2005;174:1737-42.
 53. Perdon S, Autorino R, De Placido S, *et al.* Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):295-300.
 54. Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical management of gynecomastia. *Br J Plast Surg* 2003;237-46.

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1

Multiple Endocrine Neoplasia type 1

Joana Mesquita^{1,2}, Ana Varela^{1,2}, José Luís Medina^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João-EPE

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência: Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia › Hospital São João-EPE › Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 – Porto › joanamesquita1@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/10/2009, revisto em 09/12/2009 e aceite para publicação em 15/12/2009.

RESUMO

A síndrome *MEN1* é rara, atinge todos os grupos etários e apresenta uma distribuição idêntica em ambos os sexos. Resulta da inativação do gene supressor tumoral *MEN1*, tem transmissão autossômica dominante e a penetrância é de quase 100% com a idade.

Consiste fundamentalmente na combinação de tumores a nível das paratiróides, do pâncreas endócrino e da hipófise anterior, sendo necessária a presença de pelo menos dois destes três tumores para se estabelecer o diagnóstico. Contudo, existem outras manifestações, nomeadamente angiofibromas faciais, collagenomas, lipomas que podem contribuir para o diagnóstico. O hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais frequente e mais precoce na maioria dos casos. Por seu lado, os gastrinomas são a principal causa de mortalidade desta síndrome.

Está indicado realizar-se um rastreio bioquímico e imagiológico periódicos nos indivíduos portadores da mutação, permitindo diagnosticar e tratar mais precocemente os tumores associados a esta síndrome.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome *MEN1*; Hiperparatiroidismo primário; Tumores pancreáticos; Tumores hipofisários.

SUMMARY

MEN syndrome is rare, affects all ages and presents an identical distribution in both sexes. It results from the inactivation of the tumor suppressor gene MEN1, it has an autosomal dominant transmission and the penetrance is almost 100% with age.

It consists mainly in the combination of tumors in the parathyroids, endocrine pancreas and the anterior pituitary, the presence of two of these tumors is necessary for establishing the diagnosis. However, there are other manifestations, namely facial angiofibromas, collagenomas, and lipomas that may contribute to the diagnosis. Primary hyperparathyroidism is the most frequent and the earliest manifestation in the majority of the cases. On the other hand, gastrinomas are the main cause of mortality in this syndrome.

It is indicated to perform the periodic biochemical and imaging screening in the individual with the mutation, allowing to diagnose and treat sooner the tumors associated with this syndrome.

KEY-WORDS

MEN 1 syndrome; Primary hyperparathyroidism; Pancreatic tumors; Pituitary tumors.

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) ou síndromes de adenomatose endócrina múltipla foram descritas no início do século XX.^{1,2} Caracterizam-se pela ocorrência de tumores benignos ou malignos, envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas.^{3,4} O termo “múltipla” aplica-se não só para descrever a multiplicidade de tumores que ocorrem num mesmo órgão, mas também para descrever a ocorrência em diferentes órgãos endócrinos.^{3,5}

Existem outras síndromes que se podem associar a tumores endócrinos múltiplos, com diferentes variantes, como é o caso da síndrome Von Hippel Lindau, da Neurofibromatose tipo 1, do Complexo de Carney^{1,2,4} e da síndrome de McCune-Albright.¹

São reconhecidas duas formas principais de síndrome MEN: MEN1 e MEN2, sendo ambas herdadas de forma autossómica dominante.^{3,4,6} Apesar de ocorrerem como entidades distintas, alguns doentes portadores destas síndromes desenvolvem tumores associados aos dois tipos de MEN.⁶

A síndrome MEN1, descrita inicialmente em 1954 por Wermer,^{2,3,7} e por esta razão também conhecida por síndrome de Wermer,^{3,6,8} consiste fundamentalmente na combinação de tumores a nível das paratiróides, do pâncreas endócrino e da hipófise anterior, sendo necessário estarem presentes pelo menos dois destes três tumores para se estabelecer o diagnóstico.^{3,5,6,9,10} Contudo, existem outras manifestações, nomeadamente angiofibromas faciais, colagenomas, lipomas, tumores da supra-renal, tumores da tiróide, meningiomas e tumores carcinóides (os tímicos são mais frequentes no homem e os brônquicos na mulher).^{3,6} A maioria dos tumores relacionados com a MEN1 é benigna, mas alguns tumores entero-pancreáticos, como os gastrinomas e tumores carcinóides, podem ser malignos, sendo estas as maiores causas de morte em doentes com MEN1.³

Pode apresentar-se sob duas formas:

familiar e esporádica. A forma familiar (mais frequente)¹¹ requer a existência de um caso de MEN1 e a presença de pelo menos uma das três manifestações mais frequentes num familiar em primeiro grau.^{4,5,6,11} No entanto, podem existir casos atípicos, como por exemplo membros de uma família com uma ou mais manifestações menos comuns.¹ Por seu lado, a forma esporádica (sem história familiar) apresenta-se com dois dos três tumores endócrinos principais relacionados com a MEN, num único doente.^{4,11}

A MEN1 é rara,^{4,6,11} ocorrendo com uma prevalência de 0,001 a 0,25% e apresenta distribuição igual nos dois sexos, sem predileção racial.¹¹ Atinge todos grupos etários, particularmente dos 5 aos 81 anos,^{6,11} sendo que, em 80% dos casos, as manifestações clínicas se desenvolvem aos 40-50 anos.⁶ Ocorre com uma incidência de 1-18%, 16-38% e inferior a 3%, respectivamente, entre os casos de hiperparatiroidismo primário, gastrinomas e tumores hipofisários.⁶

PENETRÂNCIA

No que respeita à penetrância esta atinge quase 100% com a idade.^{4,12} A idade mais precoce em que as manifestações de MEN1 podem ocorrer foi reportada como sendo 5 anos.¹³ Assim, a penetrância relacionada com a idade é quase nula abaixo dos 5 anos, sobe para mais de 50% aos 20 anos, e é de mais de 95% aos 40 anos.¹⁴

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas relacionam-se com o órgão afectado e resultam do tamanho do tumor (por efeito de massa), da secreção hormonal e do potencial de malignidade.^{3,6,15} As características clínico-patológicas dos tumores na MEN1 são semelhantes às das formas esporádicas, mas estes tendem a ocorrer mais precocemente^{3,6}, a ser múltiplos (no mesmo órgão e em órgãos

diferentes) e a apresentar maior potencial de malignidade.⁶ De facto, o início do hiperparatiroidismo primário associada à MEN1 e do gastrinoma e insulinooma, antecipam o início das formas esporádicas três e uma década, respectivamente.³

Dividem-se, fundamentalmente, em manifestações endócrinas (hiperparatiroidismo primário – 94,5%, tumores enteropancreáticos – 40,5%, tumores da hipófise anterior – 29,5%, carcinóides – 3,6%, tumores do cortex supra-renal – 5%) e não endócrinas (angiofibromas faciais – 88%, colagenomas – 72%, lipomas – 0,9%), que podem coexistir em diferentes combinações.¹⁶

1 – HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais frequente e mais precoce,^{2,3,4,5,6,7} constituindo a primeira manifestação de MEN1 em mais de 80-85% dos doentes.¹⁰ Tem uma incidência de 80-100% aos 40-50 anos^{4,6} e normalmente começa a manifestar-se entre os 20-25 anos^{1,4,5,11} (versus 40-55 anos do hiperparatiroidismo esporádico).^{1,5,10} Além disso, atinge igualmente ambos os sexos,^{1,4} ao contrário do hiperparatiroidismo esporádico que apresenta predominância de 3:1 a favor do sexo feminino.^{1,2,10}

Ao contrário do hiperparatiroidismo primário esporádico, que tem como etiologia mais frequente um adenoma único da paratiroide, na MEN1, o hiperparatiroidismo é, mais frequentemente, decorrente da hiperplasia de duas ou mais glândulas.^{3,5} Contudo, podem ocorrer adenomas únicos ou múltiplos. Aliás, a hiperplasia de uma ou mais paratiroides é comum nos doentes mais jovens, enquanto os adenomas são normalmente encontrados em doentes mais idosos ou com doença há mais tempo.⁸ Raramente progride para carcinoma,^{1,5} sendo que este é menos frequente na MEN1 do que nos casos esporádicos.⁵

Demonstrou-se que há uma anomalia monoclonal subjacente ao aumento das

glândulas paratiroides, sugerindo que este possa não ser dependente de um factor circulante, mas sim da inactivação do gene MEN1 nas células precursoras.¹⁷

As manifestações clínicas são semelhantes à forma esporádica.^{3,11} Normalmente não existem sintomas, ou seja, o mais frequente é a identificação de hipercalcemia assintomática.^{1,3,6} com paratormona elevada.² Entretanto, quando esta não é diagnosticada precocemente, podem aparecer sinais e sintomas de hipercalcemia³ que incluem, fundamentalmente, manifestações a nível do sistema nervoso central (alteração do estado de consciência, confusão, letargia, depressão, diminuição da atenção, défice de memória), do tracto gastro-intestinal (anorexia, obstipação, náuseas e vómitos), do sistema renal (incapacidade de concentrar urina, poliúria, noctúria, polidipsia, desidratação, hipercalcúria, nefrolitíase), do sistema osteo-articular (aumento da reabsorção óssea, osteopenia, osteoporose, aumento do risco de fractura), do sistema neuromuscular (prurido, fraqueza muscular) e do sistema cardiovascular (hipertensão, intervalo QT curto).^{1,11} Além disso, a hipercalcemia pode aumentar a secreção de gastrina por um gastrinoma.¹¹

O diagnóstico de hiperparatiroidismo baseia-se na detecção de hipercalcemia com PTH inapropriadamente elevada.^{1,2} A imagiologia não invasiva pré-operatória (ecografia, tecnécio 99m sestamibi, TAC de alta resolução) tem sido utilizada cada vez com maior frequência.¹

O tratamento definitivo é cirúrgico.^{1,3,4,6} As técnicas mais usadas são a paratiroidectomia subtotal (três glândulas e parte da quarta glândula)⁴ com timectomia ou a paratiroidectomia total com autotransplante de tecido paratiroideu no antebraço não dominante.^{1,2,3,17} Quanto ao melhor procedimento e à altura mais adequada para a intervenção cirúrgica, ainda não existe consenso.^{1,3,6} Não há nenhum estudo prospectivo randomizado que compare estes dois procedimentos, no entanto, o enxerto feito no antebraço não

dominante parece minimizar o risco de recidiva, apesar de resultar em maior risco de hipoparatiroidismo. Esta técnica facilita uma eventual intervenção cirúrgica subsequente e também torna mais fácil identificar se o hiperparatiroidismo recorrente é devido à hiperplasia do tecido enxertado ou do tecido residual deixado na região cervical.³ Entretanto, no período de uma década, verifica-se recidiva em cerca de 50%.^{2,3} Esta frequentemente, ocorre múltiplas vezes ao longo da vida, havendo necessidade de várias intervenções cirúrgicas.³

De referir que a timentomia parcial, aquando da paratiroidectomia, permite não só remover tecido paratiroideu intra-tímico, mas também remover tecido carcinóide tímico. Além disso, tecido cicatricial resultante da paratiroidectomia pode dificultar a timentomia num segundo tempo cirúrgico.¹

Genericamente, pode dizer-se que as indicações cirúrgicas do hiperparatiroidismo associado à MEN1 são semelhantes às do hiperparatiroidismo primário esporádico.

Assim sendo, a cirurgia está indicada em caso de existirem sintomas ou nas formas assintomáticas se estiverem presentes os critérios representados na tabela I.¹⁸ Há, no entanto, autores que consideram a presença de úlceras pépticas severas ou outros sintomas causados por gastrinoma (como a síndrome de Zollinger-Ellison – ZES) difíceis de controlar com fármacos como outra indicação adicional para paratiroidectomia em doentes com MEN1.¹

A criopreservação de fragmentos de tumor paratiroide é uma opção útil na MEN1, atendendo à elevada taxa de hipoparatiroidismo pos-operatório. Esta técnica permite um auto-enxerto tardio.¹

Os calcimiméticos demonstraram agir directamente nas glândulas paratiroides, diminuindo a libertação de PTH e, talvez, diminuindo o crescimento do tumor paratiroideu. Poderão adquirir um papel importante no tratamento da MEN1^{1,4} nos doentes com hipercalcemia persistente ou recorrente após cirurgia.²

TABELA I: Indicações para cirurgia em doentes com hiperparatiroidismo primário assintomático¹⁸

Critério	Descrição
Cálcio sérico	>12mg/dL
Cálcio urinário	>400mg/24h
Clearance da Creatinina	<30% valor N para a idade (sem outra causa identificável)
Densidade Mineral Óssea	Score T < -2,5 SD
Idade	<50 anos
Calcifilaxia	Deposição de cálcio tecidual
Rx abdominal	Litíase renal

2 – TUMORES ENTERO-PANCREÁTICOS

A segunda manifestação mais comum em doentes com MEN1 é o desenvolvimento de tumores multicêntricos pluripotentes (que podem segregar um ou mais tipos de hormonas) dos ilhéus pancreáticos.^{1,3,11} As manifestações clínicas dependem da quantidade e tipos hormonais.³ As hormonas mais frequentemente produzidas são as seguintes: gastrina, somatostatina, insuli-

na, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP) e corticotrofina (ACTH).^{3,5,8,11} Ao contrário dos tumores da paratiroide e da hipófise, os tumores pancreáticos têm potencial para malignizar: 30-60% dos doentes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas ao longo da vida.^{5,8}

A ultrassonografia endoscópica é o procedimento imagiológico mais sensível para a detecção de tumores endócrinos pancreáticos pequenos (≤ 1 cm) em doentes com

MEN1 assintomáticos. A sua sensibilidade é maior que 75%. O seu uso em associação à cintigrafia com análogos da somatostatina aumenta a taxa de detecção de tumores pancreáticos para 90%. Este último exame sobretudo dá mais informação sobre a disseminação da doença e detecta metástases hepáticas com uma sensibilidade de 92%.¹¹

O tratamento é diferente do dos tumores esporádicos e deve ser individualizado de acordo com o tipo tumoral. Como na MEN1 os tumores são múltiplos e pequenos, a probabilidade de cura através de cirurgia é pequena.³ Quando a intervenção cirúrgica não está indicada ou não resulta no controlo da hipersecreção hormonal, os pacientes são tratados medicamente, nomeadamente com análogos da somatostatina (octreotido, lanreotido), que inibem a secreção de quase todas as hormonas, inibidores da bomba de prótons (no caso dos gastrinomas) e infusão contínua de glucagon, glicose ou diazóxido (no caso dos insulinomas). Os análogos da somatostatina são particularmente eficazes no controlo da hipersecreção hormonal causada por VIPomas, glucagonomas e síndrome carcinóide.³ As terapêuticas ablativas das metástases hepáticas e a quimioterapia podem ser usadas em doentes com metastização, consoante o grau de diferenciação do tumor.³

2.1 – GASTRINOMA

O tumor entero-pancreático mais frequente é o gastrinoma^{3,6} que se associa ao MEN1 em 20-25% dos casos¹⁹ e que normalmente é pequeno (menor que 0,5cm), múltiplo e com potencial metastático.^{3,11} A maioria dos gastrinomas na MEN1 são malignos e mais de 50% terá metastizado antes do diagnóstico ser estabelecido.^{2,4,11} Localiza-se mais frequentemente no duodeno^{5,6} e frequentemente acompanha-se de outros tumores entero-pancreáticos.⁵ Alguns estudos mostraram uma associação entre o tamanho do gastrinoma e o risco de metastização à distância.⁹

O diagnóstico baseia-se na combinação de níveis elevados de gastrina e ácido gástri-

co.^{1,6,7,15} É importante excluir outras causas de elevação da gastrina, nomeadamente a hipocloridria, resultante de auto-imunidade ou fármacos.⁴

Cerca de 40% dos doentes com MEN1 têm gastrinoma que se manifesta como síndrome ZES,¹¹ caracterizada por sinais e sintomas de hipersecreção ácida gástrica,¹ úlceras pépticas comumente refractárias ao tratamento médico, diarreia crónica,^{1,3} refluxo esofágico/esofagite^{1,8}, azia e dor abdominal.¹¹ Entre os doentes com ZES, a síndrome MEN1 ocorre em 25%.^{1,8}

Ainda é controversa qual a melhor opção terapêutica no gastrinoma, que pode ser cirúrgica ou médica, embora normalmente o tratamento médico (inibidor da bomba de prótons ou inibidor dos receptores H2)^{4,11} seja a opção inicial.^{2,3} De notar, contudo, que há casos relatados de carcinóides gástricos que se desenvolvem após tratamento prolongado com omeprazol. Não é consensual se a cirurgia precoce (tumores com menos de 3cm) acompanhada de duodenotomia (80% dos gastrinomas associados à MEN1 localizam-se no duodeno) resulte em melhor índice de cura da síndrome ZES, menor metastização e maior sobrevida. De facto, há autores que recomendam duodenotomia, esvaziamento completo dos gânglios peripancreáticos, pancreatectomia distal e exploração cuidadosa da cabeça e corpo do pâncreas, com enucleação de qualquer tumor encontrado. No que respeita à pancreatectomia total, apesar de resultar em cura, não está indicada por resultar em diabetes mellitus e insuficiência pancreática exócrina. Este procedimento só é aceitável em doentes de famílias que tenham uma incidência elevada de doença metastática.³

De referir ainda que cerca de 1/3 dos doentes com MEN1 morrem de carcinomas relacionados com esta síndrome, particularmente o gastrinoma.¹

2.2 – INSULINOMA

O insulinoma é o segundo tumor entero-

pancreático mais frequente,^{1,3} associando-se ao MEN1 em 4-5% dos casos.¹⁹ Em 10% dos casos coexiste com o gastrinoma,⁶ localizando-se em qualquer local do pâncreas.¹ Raramente é a primeira manifestação de MEN1.⁵

Manifesta-se, geralmente, por sintomas hipoglicémicos^{3,5,6} de predomínio neuroglicopénico em jejum ou após exercício físico, que resolvem com a ingestão de hidratos de carbono.⁶ O achado de níveis plasmáticos de insulina, pró-insulina e peptídeo C elevados num doente hipoglicémico é altamente sugestivo de insulinoma.²

O diagnóstico é semelhante ao dos casos esporádicos e baseia-se na combinação de hipoglicemia, associada a insulinemia e peptídeo C inapropriadamente elevados.^{1,6,8} Poderá haver necessidade de realizar a prova de jejum prolongado.

O tratamento cirúrgico é o mais indicado,^{1,4,11} mas pode não ser possível, porque estes tumores são frequentemente múltiplos e pequenos.⁶ Consiste em pancreatectomia distal com enucleação dos tumores presentes na cabeça e corpo do pâncreas.³ A doença metastática é tratada como os outros carcinomas neuroendócrinos.¹¹

2.3 – TUMORES NÃO FUNCIONAIS

Estes tumores associam-se ao MEN1 em 18-44% dos casos.¹⁹ Tal como os tumores hormonalmente activos da MEN1, podem ser malignos e metastizar. Aliás, a ausência de hipersecreção hormonal sintomática permite a progressão para um estadio mais avançado, antes do seu reconhecimento.¹

Alguns grupos defendem a cirurgia quando o tumor tem mais de 3cm ou quando evidenciam crescimento. Outros defendem esta intervenção quando os tumores têm mais de 1 cm.⁶

2.4 – GLUCAGONOMA

É um tumor de células α raro na MEN1 que se pode manifestar por hiperglicemia, anorexia, glossite, anemia, diarreia, depressão, trombose venosa, e um exantema

característico denominado eritema migratório necrolítico.⁸ Associa-se a este síndrome em 1-20% dos casos.¹⁹

O diagnóstico inclui a presença de diabetes mellitus ligeira a moderada, e hiper-glucagonemia. A cauda do pâncreas é o local mais frequente.² Normalmente é volumoso e metastático à apresentação, o que dificulta o seu tratamento. A palição frequentemente é possível com cirurgia ou outro procedimento ablativo. O eritema necrolítico responde aos análogos da somatostatina na maioria dos casos.¹

2.5 – VIPOMA

Este tumor associa-se ao MEN1 em 6% dos casos.¹⁹ Normalmente é maligno, volumoso e metastático na apresentação,¹ sendo mais frequentemente localizado na cauda do pâncreas.² Pode originar a síndrome da diarreia aquosa (Watery Diarrhea Syndrome) caracterizada por diarreia aquosa, hipocalcemia, hipocloridria^{2,8} e acidose metabólica. Normalmente a diarreia é profusa e com características secretoras, conhecida como cólera pancreática. Este síndrome não se restringe, no entanto, a tumores dos ilhéus pancreáticos e já foi observado com carcinoides ou outros tumores. Embora se pense que esta síndrome se deva, a um excesso de produção de VIP, este nem sempre está elevado no plasma.⁸

2.6 – TUMOR SECRETOR DE POLIPEPTÍDEO PANCREÁTICO (PP) - PPOMA

Associa-se ao síndrome MEN1 em 18-44% dos casos.¹⁹ É frequentemente volumoso, maligno e metastático na apresentação. Normalmente não origina nenhuma síndrome hormonal identificável.¹

2.7 – SOMATOSTATINOMA

Este tumor, por seu lado, associa-se ao MEN 1 em 45% dos casos¹⁹ e pode caracterizar-se por hiperglicemia, colelitíase, baixa secreção ácida, esteatorreia, diarreia, dor abdominal, anemia e perda de peso.¹

3 – TUMORES DA HIPÓFISE ANTERIOR

Ocorrem em cerca de 1/3 dos doentes com MEN1.^{5,13} São a primeira manifestação da MEN1 em 173 a 25% dos casos esporádicos e em menos de 10% dos casos familiares.⁶ Apenas 25% dos adenomas hipofisários foram diagnosticados antes dos 26 anos de idade.³

A frequência geral de hipersecreção hormonal é a seguinte: prolactinoma em 60%, somatotrofinoma com ou sem hipersecreção de prolactina em 15%, não secretores em 25%, produtores de ACTH em 5%; a secreção excessiva de tirotrófina ou gonadotrofinas é rara.¹

O envolvimento hipofisário é multicêntrico^{3,8} e, geralmente, os sintomas são semelhantes aos tumores esporádicos,¹ dependendo do nível de hormonas pituitárias produzido e/ou de efeitos compressivos provocados pelo tamanho do tumor.^{4,11} Os efeitos de massa incluem defeitos do campo visual, cefaleias e hipopituitarismo.^{3,15,16} O prolactinoma causa galactorreia, amenorreia^{3,11,17} e infertilidade¹⁷ na mulher e hipogonadismo, disfunção erétil^{3,11} e, mais raramente, ginecomastia no homem.¹¹ Por seu lado, o somatotrofinoma causa manifestações clínicas de acromegalia.^{3,11,17}

Os tumores hipofisários podem ser detectados por TAC ou RMN. O tratamento varia consoante o tipo de tumor^{3,6} e é idêntico ao dos tumores esporádicos,^{4,5} passando, pois, pela terapêutica médica (por exemplo, agonistas da dopamina, análogos da somatostatina ou agonistas dos receptores da hormona de crescimento), intervenção cirúrgica e/ou radioterapia.^{4,6}

4 – OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

4.1 – TUMORES CARCINÓIDES

Os carcinóides associados à MEN1 envolvem o timo, os brônquios, ou o tracto gastrointestinal (particularmente o duodeno).^{2,3,5,8,11}

São normalmente assintomáticos, mas podem secretar ACTH, calcitonina, GHRH, serotonina ou histamina. Raramente, causam síndrome carcinóide^{2,11} caracterizada por diarreia, flushing, broncospasmo.^{3,8}

Atendendo que são manifestações tardias de MEN1, ocorrem com cada vez com maior frequência porque a melhoria da abordagem dos doentes leva a um aumento da sobrevivência, que permite que estas manifestações se desenvolvam.⁸

O carcinóide do timo ocorre em até 8% dos doentes³ e é mais frequente nos homens,^{2,3,8,11} particularmente os fumadores. Por seu lado, o carcinóide do estômago pode ocorrer em até 30% dos doentes. Ocorre principalmente se houver história de gastrinoma (carcinóide gástrico tipo 2) e associado ao tratamento com IBPs.³ Por fim, o carcinóide brônquico ocorre mais frequentemente nas mulheres^{2,3,8,11} (80%) e 74% são benignos.

Podem ser detectados e localizados por TAC.¹¹ A cirurgia permanece o tratamento primário para os tumores carcinóides brônquicos e tímicos. Os análogos da somatostatina de longa acção podem controlar a hiperfunção secretória associada ao síndrome carcinóide.⁴

4.2 – TUMORES SUPRA-RENAIS

Os tumores adreno-corticais ocorrem em 5-40% dos doentes com MEN1.² Entre os tumores supra-renais, as lesões mais frequentes são os adenomas não-funcionantes,^{3,4} contudo, há casos raros de carcinoma supra-renal. Pode também haver hiperplasia.⁵ O tratamento é semelhante aos casos esporádicos.³

O hipercortisolismo, hiperaldosteronismo ou feocromocitoma são raramente observados na MEN1.⁵ Aliás, o feocromocitoma, sempre unilateral afecta menos de 1% dos doentes com MEN1. No entanto, o seu diagnóstico e tratamento antes da cirurgia é importante, para evitar picos tensionais durante a intervenção.⁴

4.3 – TUMORES DA TIROIDE

Em mais de 25% dos doentes com MEN1 ocorrem tumores da tiroide, consistindo em adenomas, bócio e carcinomas. Uma vez que a prevalência de distúrbios tiroideus na população geral é elevada, a ocorrência destas lesões em doentes com MEN1 pode ser incidental e sem significado.¹¹

4.4 – ANGIOFIBROMAS FACIAIS

Em 85-88% dos doentes com MEN1 ocorrem angiofibromas faciais múltiplos.^{1,11} Cerca de 50% dos doentes com MEN1 têm 5 ou mais destas lesões.¹ São benignos, compreendendo vasos sanguíneos e tecido conjuntivo, e consistem em pápulas acneiformes que não regridem.¹¹

4.5 – COLAGENOMAS FACIAIS

Em mais de 70% dos doentes com MEN1 foram relatados colagenomas faciais,^{1,11} consistindo em nódulos cutâneos múltiplos, da cor da pele, por vezes hipopigmentados.⁴ Manifestam-se de forma simétrica no tronco, pescoço e extremidades superiores. Tipicamente são assintomáticos, de forma arredondada, de natureza firme elástica e podem variar de alguns milímetros até vários centímetros de tamanho.^{4,11}

Note-se que os tumores cutâneos (angiofibromas, colagenomas e lipomas) podem ajudar ao diagnóstico pré-sintomático de MEN1, antes das manifestações de hipersecreção hormonal aparecerem.¹¹

A combinação dos critérios de mais de três angiofibromas e algum colagenoma tem sensibilidade de 75% e especificidade de 95% para o diagnóstico de MEN1.²⁰

GENÉTICA

As síndromes MEN são caracterizadas pela presença de mutações germinativas, em que há inactivação de um gene supressor tumoral (MEN 1) ou activação de um proto-oncogene (MEN2).^{1,6}

1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O gene responsável pela síndrome MEN 1 é o *MEN1* que se localiza no braço longo do cromossoma 11 (11q13).^{2,3,5,7,21} A sua localização foi mapeada em 1988 por Larsson e seus colaboradores. Estes autores também demonstraram a perda de heterozigotia (LOH) deste locus, sugerindo tratar-se de um gene supressor tumoral, o que é consistente com a hipótese de desenvolvimento tumoral elaborada por Knudson.³ A inactivação do gene *MEN1* parece, pois, resultar num estímulo à proliferação celular.^{3,6} Este consiste em 10 exões e codifica uma proteína de 610 aminoácidos chamada menina^{3,5,7,10} que não apresenta sequência semelhante a qualquer outra proteína conhecida.²⁰ Esta proteína é ubiquamente expressa, consistindo predominantemente numa proteína nuclear nas células que não se dividem, mas nas células em divisão é encontrada sobretudo no citoplasma.¹³ Interage com diferentes factores envolvidos na transcrição, como é o caso do JunD^{3,6,8} e do SMAD3,⁸ e está envolvida na regulação da transcrição, estabilidade do genoma e divisão celular.^{7,10,13} Também parece ser importante no desenvolvimento embrionário de diferentes órgãos: estudos com ratos *MEN1*-/- homozigotos mostram morte embrionária no útero, anomalias de desenvolvimento de tamanho, craniofacial, tubo neural, fígado e coração.¹³

Esta patologia tem uma transmissão autossómica dominante, com penetrância quase completa.^{3,6,10} Assim, há um risco de 50% dos parentes de primeiro grau desenvolverem a doença,^{3,6} independentemente do sexo.¹¹

Já foram identificadas mais de 650 mutações germinativas^{3,12,22} em famílias com MEN1, distribuídas por 9 exões do gene *MEN1*, sendo que o exão 1 não é transcrito.³ A maioria das mutações do gene *MEN1* são *frameshift* (41%) ou *nonsense* (23%), seguindo-se as *missense* (20%), local de *splice* (9%), deleções/inserções *in-frame* (6%) e deleções grosseiras (1%).¹³ Todas são inactivadas

ras e resultam numa proteína truncada ou numa proteína com compromisso de função.³ Não existe uma correlação genótipo-fenótipo,^{7,11} ao contrário do que acontece na MEN2.⁶ Mesmo gémeos homocigotos podem ter fenótipos diferentes, o que realça que a expressão da doença depende da interacção entre factores genéticos e ambientais.⁶

Em cerca de 75-77% dos casos é possível identificar-se as mutações do gene MEN1.⁶ Nos restantes casos não são conhecidas provavelmente por afectarem regiões não codificadoras do gene, não existem – “hot spot” – e devido a limitações das técnicas actualmente utilizadas nos estudos genéticos.^{3,11} Nestas situações, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos.⁶

Note-se que já foram descritas mutações germinativas do gene MEN1 em alguns doentes com apresentação clínica sugestiva desta síndrome, mas sem os seus critérios de diagnóstico, nomeadamente em doentes com hiperparatiroidismo familiar isolado.²⁰ Também já foram descritas mutações somáticas do gene MEN1 em tumores esporádicos,^{3,21} incluindo adenomas das paratiroides, gastrinomas, insulinomas, tumores carcinoides, lipomas.³

Na MEN1, os rastreios genético e bioquímico são importantes pelo facto de o reconhecimento precoce de uma anomalia poder auxiliar na sua prevenção e/ou tratamento precoce. Um programa de rastreio pode ser interrompido em não portadores e intensificado em doentes em que se identificou a mutação. Assim, 50% dos membros de uma família com esta síndrome podem ser poupados da ansiedade e avaliação bioquímica ao longo da vida, após a análise mutacional.³

O programa de rastreio de doentes com MEN1 deve, pois, satisfazer três objectivos principais: identificar portadores MEN1, identificar tumores da MEN1, particularmente num estadió tratável, e custo-eficácia.¹

2 – INDICAÇÕES PARA ESTUDO GENÉTICO

O estudo genético está indicado na sus-

peita de MEN1, na confirmação do diagnóstico clínico ou apresentação atípica, em todos os parentes em 1.º grau de indivíduos com esta síndrome, ou noutros familiares se existirem sinais/sintomas de MEN1.^{3,6}

A probabilidade de ter a síndrome MEN1 num indivíduo da população geral é de 60% se um dos seguintes critérios estiver presente: idade inferior a 35 anos e um dos 5 principais tumores associados a esta síndrome (tumores das paratiroides, tumores da hipófise, tumores neuro-endócrinos do tracto gastro-intestinal, timo ou brônquios, tumores das supra-renais), mais de uma das lesões associadas à MEN1 num órgão, dois dos cinco tumores principais. Se um doente preencher um destes critérios justifica-se a pesquisa da mutação MEN1.¹⁵

RASTREIO CLÍNICO

Uma vigilância custo-efectiva combina uma história clínica cautelosa focada na sintomatologia associada a estes tumores, análises hormonais e químicas limitadas, e uso cauteloso de imagiologia bem definida.^{1,10}

Atendendo à incapacidade de prever a evolução clínica e a melhor intervenção, o rastreio bioquímico pré-sintomático (em portadores da mutação do gene *MEN1* e suspeitos) é controverso, bem como a idade em que deve ser iniciado. Contudo, a identificação precoce dos diferentes tumores associados a MEN1 permitirá uma intervenção mais precoce que poderá contribuir para a diminuição da morbi-mortalidade desta síndrome.⁶

Parece sensato iniciar o rastreio ao 5 anos,^{3,10} atendendo a que a prevalência da doença é quase nula nesta idade.³ Este deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas, bem como um estudo analítico anual (cálcio, glicemia em jejum, insulina, peptídeo C, glucagon, gastrina, cromogranina A, prolactina, IGF-I,^{3,6} cortisol sérico após teste de supressão com dexametasona³) e um estudo

imagiológico (hipófise e pâncreas) a cada 3-5 anos.^{3,6} Estes exames não são realizados anualmente porque se sabe que, principalmente no caso dos tumores pancreáticos, o seu diagnóstico se baseia quase exclusivamente no rastreio bioquímico, uma vez que a

anomalia hormonal pancreática precede a detecção radiológica em pelo menos 5 anos.³

De acordo com o Consenso Internacional de diagnóstico e tratamento da MEN1, o rastreio bioquímico e imagiológico deve ser feito pelas indicações da tabela II.¹⁴

TABELA II: Protocolo de vigilância da expressão dos tumores associados a MEN1¹⁴

Tumor	Idade de Início do Rastreio	Bioquímica Anual	Imagiologia a cada 3-5 anos
Adenoma Paratiroide	8	Cálcio, PTH	Nenhuma
Hipófise Anterior	5	PRL; IGF-I	RMN
Carcinóide GI	20	Nenhuma	TAC
Gastrinoma	20	Gastrina; secreção de ácido gástrico (se gastrina elevada); teste de secretina (se gastrina elevada ou secreção de ácido gástrico elevada)	Nenhuma
Insulinoma	5	Glicose em jejum	Nenhuma
Outros tumores enteropancreáticos	20	Nenhuma	¹¹¹ In-DTPA octreotido; TAC ou RMN

BIBLIOGRAFIA

1. Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Kronenberg HM, Melmed Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology 11th edition; Saunders Elsevier 2008:1705-46
2. Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med.* 2007;58:253-65
3. Hoff AO, Hauache OM. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 735-46
4. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:149-63
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19:99-103
6. Guimarães J. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. *Acta Med Port* 2007;20:65-72
7. Wilson SD, Krzywda EA, Zhu YR, *et al.* The influence of surgery in MEN-1 syndrome: observations over 150 years. *Surgery.* 2008;144:695-701
8. Sherman SI, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias and autoimmune endocrinopathies. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*; McGraw-Hill, 2006:387-99
9. Sakurai A, Katai M, Yamashita K, Mori J, Fukushima Y, Hashizume K. Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 2007;54:295-302
10. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, *et al.* The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62:465-76
11. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1. 2006; 1:38
12. Waldmann J, Fendrich V, Habbe Nils, *et al.* Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): A critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33:1208-18
13. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008;29:22-32
14. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71
15. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:575-81
16. Trump D, Farren B, Wooding C, *et al.* Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM.* 1996;89:653-69
17. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol.* 2005;89:143-50
18. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1991;114:593-7
19. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:1-18
20. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:43-83
21. Tsukada T, Nagamura Y, Ohkura N. MEN1 gene and its mutations: Basic and clinical implications. *Cancer Sci.* 2008;100:209-15
22. Lemos MC, Harding B, Shalet SM, Thakker RV. A novel MEN1 intronic mutation associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:709-13

Tiroidites aguda e subaguda

Acute and Subacute Thyroiditis

Alexandra Vieira¹, Francisco Carrilho², Manuela Carvalheiro³

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia

² Chefe de Serviço de Endocrinologia

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

Correspondência: Alexandra Vieira › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospitais da Universidade de Coimbra › Praceta Mota Pinto, 3000-175 Coimbra › alexandravieiracastro@hotmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 14/12/2009, revisto em 29/12/2010 e aceite para publicação em 30/12/2010.

RESUMO

A designação tiroidite refere-se a uma inflamação da glândula tiroideia; a sua etiologia varia de infecciosa a auto-imune.

A tiroidite aguda normalmente é causada por uma infecção bacteriana. É uma patologia rara sendo mais frequente em idosos, imunodeprimidos e quando existe previamente patologia tiroideia. O doente geralmente apresenta-se com febre, disfagia, disfonia, eritema, dor e tumefacção na região cervical anterior. A função tiroideia geralmente é normal; há leucocitose e elevação da velocidade de sedimentação (VS). O tratamento consiste, essencialmente, na administração de antibiótico, sendo, por vezes, necessária a drenagem de abscessos.

A tiroidite subaguda é a principal causa de dor tiroideia. A sua etiologia é, provavelmente, viral. O doente apresenta-se com astenia, febre baixa, mialgias, faringite, edema e dor cervical severa. A tiróide é firme, nodular e dolorosa à palpação. Em até metade dos doentes ocorrem sintomas de tirotoxicose. Posteriormente pode ocorrer hipotiroidismo, contudo em cerca de 95% dos doentes ocorre normalização da função tiroideia. A VS e a proteína C reactiva estão elevadas. O tratamento é sintomático. Os anti-inflamatórios e os corticóides estão indicados para o controlo da dor. Os bloqueadores β controlam os sintomas de tirotoxicose; em caso de hipotiroidismo, a levotiroxina está indicada.

A tiroidite de Riedel, tiroidite esclerosante crónica, é rara. Embora a sua etiologia seja desconhecida, esta tiroidite pode desenvolver-se no curso de uma tiroidite subaguda. A tiróide é dura e de tamanho normal ou aumentado. A doença pode ser assintomática ou causar sintomas compressivos. A grande maioria apresenta doseamentos tiroideus normais; cerca de um terço apresenta hipotiroidismo. A VS e os leucócitos estão dentro da normalidade. Não existe terapêutica específica; em muitos casos, a corticoterapia é eficaz.

PALAVRAS-CHAVE

Tiroidite; Infecção; Aguda; Subaguda; Tirotoxicose; Hipotiroidismo.

RESUME

The designation thyroiditis is referred to an inflammation of the thyroid gland; its etiology varies from infectious to autoimmune.

Acute thyroiditis is normally caused by bacterial infection. It's a rare entity being more frequent in elderly, immunodepressed, and when there is a previous thyroid disease. The patient generally presents itself with fever, dysphagia, dysphonia, erythema, pain and swelling in the anterior cer-

vical region. Thyroid function tests are generally normal; leukocytosis and elevated eritrocite sedimentation rate (ESR) are present. Treatment consists essentially on the administration of antibiotics; sometimes it's necessary abscess draining.

Subacute thyroiditis is the main cause of thyroid pain. Its etiology is, probably, viral. The patient presents itself with asthenia, low fever, myalgias, pharyngitis, swelling and severe cervical pain. The thyroid is firm, nodular and painful when palpated. In until half of patients symptoms of thyrotoxicosis occur. Afterwards hypothyroidism can occur; however, in about 95% of patients, there is normalization of thyroid function. ESR and C reactive protein are elevated. The treatment is symptomatic. Anti-inflammatory and corticoids are indicated for pain management. The , blockers control thyrotoxicosis symptoms; if hypothyroidism occurs, levothyroxine is indicated.

Riedel's thyroiditis, chronic sclerosis thyroiditis, is rare. Although its etiology is unknown, this thyroiditis can develop after a subacute thyroiditis. The thyroid gland is hard and of normal or increased size. The disease can be asymptomatic or cause compressive symptoms. The great majority presents normal thyroid function tests; about one third presents hypothyroidism. ESR and leukocytes are within normal parameters. There is no specific therapy; in many cases corticoid therapy is effective.

KEY-WORDS

Thyroiditis; Infection; Acute; Subacute; Thyrotoxicosis; Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A designação tiroidite engloba um grupo de patologias em que ocorre inflamação da glândula tiróide cuja etiologia varia de infecciosa a auto-imune¹. Neste artigo, faz-se uma revisão das tiroidites de natureza infecciosa.

TIROIDITE AGUDA

ETIOLOGIA

A tiroidite aguda normalmente é causada por infecção bacteriana (*streptococcus*, *staphylococcus*, *pneumococcus*, *salmonella*, *klebsiella*, *bacteroides*, *treponema pallidum*, *pasteurella spp*, *pasteurella multocida*), mas também pode ocorrer após infecção por fungos (*coccidioides immitis*, *aspergillus*, *actinomyces*, *blastomyces*, *candida albicans*, *nocardia*, *acinetobacter baumannii*, *cryptococcus* e *pneumocystis*)^{2,3}, micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*)⁴ ou parasitas^{5,6}. A tiroidite aguda é rara visto que a tiróide apresenta

vários mecanismos de defesa contra a infecção: é um órgão encapsulado, rico em iodo, muito vascularizado e com uma extensa drenagem linfática⁵. A infecção da tiróide é mais frequente nas pessoas com doença tiroideia pré-existente (carcinoma da tiróide, tiroidite linfocítica crónica ou bócio multinodular) e naquelas com anomalias congénitas tais como fístula do sinus piriforme (a fonte mais comum de infecção nas crianças)^{7,8,9}, e em imunodeprimidos, idosos ou debilitados¹⁰; é particularmente comum em doentes com HIV, nos quais a infecção por *Pneumocystis carinii* e outras infecções oportunistas da tiróide têm sido descritas⁵.

O carcinoma do esófago pode estar associado a abscesso tiroideu devido a uma ligação fistulosa¹¹.

Um abscesso da tiróide por *Clostridium* está quase sempre associado a carcinoma do colon¹².

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os doentes apresentam-se gravemente doentes com febre, disfagia e disfonia; ao

exame objectivo verifica-se eritema, dor e tumefacção na região cervical anterior⁵; por vezes, formação localizada de gás⁹. Os sintomas podem ser precedidos por uma infecção respiratória superior aguda⁵.

A tiroidite aguda pode disseminar-se e levar a mediastinite necrotizante e pericardite¹³.

A apresentação da infecção fúngica, infecção parasitária, tiroidite micobacteriana e infecção tiroideia oportunista em doentes com infecção por HIV tende a ser crónica e insidiosa⁵.

Geralmente, a função tiroideia é normal, embora possa ocorrer tirotoxicose e hipotiroidismo⁵. Contudo, se a tiroidite é generalizada como ocorre normalmente com as tiroidites fúngicas ou micobacterianas, a destruição é suficiente para libertar hormonas tiroideias em quantidade suficiente para causar sintomas de hipertiroidismo^{14,15}. Normalmente, ocorre leucocitose e a velocidade de sedimentação (VS) está elevada⁵. As áreas infectadas aparecem como “frias” na cintigrafia⁵. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) com coloração de Gram e cultura é o teste de diagnóstico de eleição⁵.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento consiste na administração de antibiótico ou antifúngico e na drenagem de abscessos⁵. A doença pode ser fatal se o diagnóstico e terapêutica não forem realizados atempadamente⁵.

TIROIDITE SUBAGUDA

DEFINIÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A tiroidite subaguda é a principal causa de dor tiroideia^{5,16,17}. Ocorre em até 5% dos doentes com doença tiroideia clínica⁵. É uma doença inflamatória auto-limitada, que frequentemente sucede a uma infecção

do tracto respiratório superior^{5,16,18-22}; a sua incidência atinge o pico no Verão^{17,18,23}, correlacionando-se com o pico de incidência dos enterovirus^{5,22}. Uma causa viral tem, portanto, sido proposta^{5,17,18,20,21,22,23,24}. Influenzae, adenovirus, mononucleose infecciosa, miocardite, febre da arranhadela de gato e virus coxsackie têm sido implicados na etiologia da tiroidite subaguda²⁵. Esta forma de tiroidite é conhecida por diversos nomes: tiroidite subaguda de De Quervain, tiroidite subaguda não supurativa, tiroidite pseudotuberculosa, tiroidite de células gigantes, tiroidite de células pseudogigantes, *struma granulomatosa* ou tiroidite viral^{18,19,22}.

A incidência de tiroidite subaguda no sexo feminino é de cerca de 0,1/1000 por ano¹⁸. Este tipo de tiroidite desenvolve-se mais frequentemente entre a 3^a e a 6^a décadas^{26,27}, com uma idade média de 44 anos e é mais comum no sexo feminino (M/ F: 1 a 3/9,7)¹⁸; é rara em crianças^{28,29}.

Têm sido descritas várias associações genéticas sendo os mais importantes os genes da região do complexo major de histocompatibilidade (MHC) localizados no braço curto do cromossoma 6¹⁸. HLA-B35^{21,22,30} e HLA-B67 têm sido associados fortemente à tiroidite subaguda^{18,20,24}. Os doentes portadores de HLA-B67 mais frequentemente se tornam eutiroideus¹⁸. Os que apresentam HLA-B67 têm uma distribuição sazonal com o início da doença predominando no Verão e Outono; os que apresentam HLA-B35 têm uma apresentação homogénea ao longo de todo o ano^{18,24}.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A duração da doença é muito variável podendo estender-se de 2 a 5 meses²². A tiroidite subaguda começa com um pródrómo de mialgias generalizadas, faringite, febre baixa e astenia^{5,17-20,22}. Geralmente, os doentes apresentam dor cervical severa e edema⁵. O sintoma mais importante é a dor na região da tiróide, frequentemente interpretada como uma faringite¹⁸. Frequentemente, a dor

irradia para o ouvido¹⁷, mandíbula¹⁸, tórax^{15,20} e região occipital¹⁹. A dor pode ser exacerbada pela mudança de posição da cabeça, deglutição ou tosse^{16,22}. Apenas um dos lobos ou os dois em simultâneo podem ser inicialmente envolvidos^{31,32}; a doença pode ter início num lobo e posteriormente estender-se para outro²². Pode ocorrer parésia transitória das cordas vocais³³. Em até 50% dos doentes existem sintomas de tirotóxicose^{5,18,22}. Esta fase tirotóxica é devida à libertação de hormonas tiroideias dos tirócitos destruídos pelos linfócitos T citotóxicos¹⁷ e é auto-limitada, normalmente prolongando-se por 2-10 semanas⁵. Esta destruição resulta numa resposta inflamatória dominada inicialmente por neutrófilos e formação de microabscessos e, posteriormente, por um processo granulomatoso com linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas circundando depósitos de colóide^{20,22}. Por fim, ocorre fibrose, especialmente em áreas de extensa destruição tecidual²⁰. Em muitos doentes, a função tiroideia normaliza após várias semanas de tirotóxicose e o hipotiroidismo irá subseqüentemente desenvolver-se, prolongando-se por 4 – 6 meses, como na tiroidite esporádica indolor e tiroidite pós-parto⁵. Contudo, a função tiroideia normaliza espontaneamente em 95% dos doentes ao fim de 6 - 12 meses⁵. Durante a transição do hipertiroidismo para o hipotiroidismo, pode-se observar níveis baixos de TSH e T4 livre o que pode ser confundido com hipotiroidismo central¹⁷. Este hipotiroidismo está relacionado, principalmente, com a destruição total da tiróide e conseqüente fibrose²²; raramente, a tiroidite subaguda culmina com tiroidite autoimune com hipotiroidismo²². Alguns doentes desenvolvem doença de Graves após um episódio de tiroidite subaguda²². Este tipo de tiroidite recorre em cerca de 2% dos doentes^{5,17,18,22,23} porém, a resposta inflamatória é menos severa sendo a VS menor²³ e a captação de iodo maior que no primeiro evento¹⁸. Nas recorrências, o sistema imunitário parece reagir mais rapidamente, sendo as manifestações clínicas mais moderadas²³. Mesmo

nos doentes com recuperação da função tiroideia, estes parecem mais predispostos a desenvolver hipotiroidismo induzido pelo iodo²², conseqüência da insuficiência do *escape* do efeito de Wolff-Chaikoff. Quando ocorre uma ingestão excessiva de iodo, ocorre uma diminuição transitória da produção de hormonas tiroideias, situação denominada de efeito de Wolff-Chaikoff. Nas pessoas saudáveis há reversão desse efeito, voltando os níveis das hormonas da tiróide para valores normais, fenómeno designado por *escape* do efeito de Wolff-Chaikoff, o qual está comprometido na tiroidite subaguda. O efeito de Wolff-Chaikoff ocorre por o iodo se encontrar nas células da tiróide acima de uma concentração limiar, causando a inibição da tiroperoxidase e, conseqüente, bloqueio da oxidação do ião iodeto e da iodinação dos resíduos tirosilo da tiroglobulina. Desta forma há uma produção diminuída das hormonas da tiróide. Pode provocar o aparecimento de bócio e hipotiroidismo. O *escape* do efeito de Wolff-Chaikoff parece ser conseqüência da baixa regulação do transportador Na⁺/I⁻, que faz o transporte destas substâncias no mesmo sentido, localizado na glândula tiróide, da qual resulta na diminuição do iodo intratiroidal, favorecendo a organificação do iodo e permite o recomeço de uma síntese normal das hormonas^{34,35}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é primeiramente clínico¹⁸. A tiróide é firme, nodular e dolorosa à palpação¹⁶, podendo estar ligeiramente ou moderadamente aumentada; um lobo pode ser maior que outro²². É rara a presença de linfadenopatia cervical²². A VS apresenta-se marcadamente elevada^{5,16,19,20,22,24}; a proteína C reactiva também está elevada^{5,36}. A contagem de leucócitos é normal^{16,18,19} ou ligeiramente elevada^{5,16,18,19,22}. As concentrações de TSH são baixas ou indetectáveis^{5,16}; os anticorpos anti-peroxidase são geralmente normais^{5,17,24}, contudo podem estar transitoriamente elevados embora em menor magnitu-

de que nas tiroidites de natureza autoimune^{19,22,23}. Pode ocorrer anemia ligeira, normocrômica²², a fosfatase alcalina e outras enzimas hepáticas podem estar elevadas na fase inicial²². A captação de iodo é baixa (<5%) na fase tóxica da tiroidite subaguda^{16,19,20,22} distinguindo-se, assim, da doença de Graves^{5,17,18}. Mesmo quando apenas uma parte da glândula está comprometida, a captação de iodo pode estar globalmente diminuído como resultado da supressão da TSH pelos níveis elevados de hormonas tiroideias em circulação²². A ecografia da tiróide também pode ajudar a distinguir estas duas patologias: em doentes com doença de Graves a tiróide é hipervascular¹⁷ enquanto que nos doentes com tiroidite subaguda a glândula é hipocogénica e apresenta vascularidade normal a reduzida⁵.

O padrão microscópico normalmente inclui degeneração do epitélio folicular, infiltração do tecido por leucócitos, linfócitos e histiócitos e a formação de granulomas compostos por células gigantes circundando o material colóide¹⁹. Em cerca de 50% dos doentes, pode-se encontrar microabscessos¹⁹.

O diagnóstico diferencial clínico compreende faringite aguda²⁴, carcinoma anaplásico da tiróide, tiroidite infecciosa aguda e hemorragia no interior de um nódulo ou cisto pré-existente^{20,22,37}. O diagnóstico diferencial histológico inclui: tiroidite granulomatosa multifocal, sarcoidose e tuberculose²⁰. A tiroidite granulomatosa secundária a infecção por *Mycobacterium* é rara e normalmente ocorre como resultado de disseminação hematogénea ou por extensão directa de um gânglio linfático adajacente²⁰. O envolvimento da tiróide por sarcoidose é raro²⁰. Lesões maiores, particularmente em fase fibrótica podem simular carcinoma²⁰.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da tiroidite subaguda é sintomático^{5,17}. Os anti-inflamatórios não esteróides ou salicilatos estão indicados para controlar a dor tiroideia ligeira^{5,22}. Para

a dor tiroideia mais severa, doses elevadas de glicocorticóides (ex: 40mg de prednisolona por dia fornece alívio imediato)^{5,18,27}; as doses devem ser reduzidas após um período de 4 – 6 semanas^{5,17}. Em até 20% dos doentes há recorrência da dor tiroideia com a interrupção dos corticóides^{16,22} pelo que o desmame da corticoterapia deve ser efectuado de modo progressivo; ainda assim, por vezes, ocorre recorrência da dor podendo ser necessário aumentar novamente a dose. Os bloqueadores β controlam os sintomas de tirotoxicose^{5,16-19}. O tratamento com levotiroxina raramente é necessário, porque a fase hipotiroideia geralmente é ligeira e transitória; a levotiroxina está indicada em doentes sintomáticos^{5,18}. Os anti-tiroideus de síntese não são eficazes e não devem ser administrados porque não existe aumento na síntese de hormonas tiroideias^{16,18,19}.

O prognóstico a longo prazo é excelente¹⁹. O hipotiroidismo permanente é a sequela mais importante da tiroidite subaguda desenvolvendo-se em menos de 10% dos doentes¹⁸.

TIROIDITE DE RIEDEL

Este tipo de tiroidite é muito raro. Ocorre principalmente em mulheres (F:M 3.1:1) entre os 30 e os 60 anos. Trata-se de uma tiroidite esclerosante crónica que evolui inexoravelmente para a destruição completa da tiróide e frequentemente causa sintomas de compressão a nível cervical³⁸. A tiróide apresenta tamanho normal ou aumentado, normalmente o envolvimento é simétrico e a glândula é muito dura. Por vezes, é confundida com sarcoma³⁹; pode ocorrer em doente com bócio multinodular, mimetizando carcinoma da tiróide⁴⁰. Embora a etiologia seja desconhecida, a doença pode desenvolver-se no curso de uma tiroidite subaguda⁴¹. Ao exame anatomo-patológico, a tiróide é substituída por densa fibrose, com células foliculares dispersas e, por vezes, ácinos com pequena quantidade de colóide. A

fibrose faz com que a tiróide fique firmemente aderente à traqueia e aos músculos subjacentes podendo causar compressão da traqueia ou esófago⁴². A doença pode permanecer estável durante muitos anos ou pode progredir lentamente e conduzir a hipotireoidismo.

A doença pode ser assintomática e ser descoberta acidentalmente ou causar sintomas: dispneia, disfagia, disfonia e estridor. O envolvimento das paratiróides pode conduzir a hipoparatiroidismo^{43,44}.

Raramente, a tiroidite de Riedel está associada a processos fibroscleróticos em diversos locais (glândulas lacrimais, órbitas, parótidas, mediastino, pulmão, miocárdio, retroperitoneu, ductos biliares)⁴⁵⁻⁴⁷.

A grande maioria dos doentes apresenta doseamentos tiroideus normais, mas cerca de um terço apresenta hipotireoidismo. A VS e os leucócitos apresentam-se dentro da normalidade. Os anticorpos anti-tiroideus estão presentes em 67% dos casos³⁸. Na tiróide visualizam-se linfócitos B e T. A presença de marcada eosinofilia sugere que os eosinófilos e/os seus produtos estão envolvidos no desenvolvimento da fibrose⁴⁸.

TRATAMENTO

Não existe terapêutica específica para a tiroidite de Riedel. O tratamento com corticóides é eficaz em muitos casos⁴⁹⁻⁵¹, provavelmente naqueles em que existe inflamação activa. Não existem estudos randomizados relativamente à terapêutica com corticóides; alguns doentes apresentam benefício a longo prazo, outros recidivam após suspensão^{52,53}. A actividade inflamatória e a duração da doença parecem ser factores importantes na evolução. Nos que não respondem à corticoterapia ou que recidivam após a sua suspensão, o tamoxifeno pode ser uma opção⁵⁴. É possível que o tamoxifeno actue inibindo a proliferação de fibroblastos através da estimulação de TNF-beta. A terapêutica combinada (prednisolona e tamoxifeno) também é eficaz⁴³.

A administração de levotiroxina está indicada na presença de hipotireoidismo. A cirurgia está indicada quando existem sintomas cervicais compressivos⁵⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Brent G, Larsen P, Davies T. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª edição. Saunders Elsevier 2008; 403-405.
2. Park YH, Baik JH, Yoo J. Acute thyroiditis of actinomycosis. *Thyroid* 2005; 15: 1395-1396.
3. Avram AM, Sturm CA, Michael CW, Sisson JC, Jaffe CA. Cryptococcal thyroiditis and hyperthyroidism. *Thyroid* 2004; 14: 471-474.
4. Orlandi F, Fiorini S, Gonzatto I et al. Tubercular involvement of the thyroid gland: A report of two cases. *Horm Res* 1999; 52: 291-294.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655.
6. Su DH, Huang TS. Acute suppurative thyroiditis caused by *Salmonella typhimurium*: A case report and review of the literature. *Thyroid* 2002; 12: 1023-1027.
7. Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K et al. Acute suppurative thyroiditis associated with piriform sinus fistula: sonographic findings. *Am J Med* 1990; 155: 845-847.
8. Fukata S, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Acute suppurative thyroiditis caused by an infected piriform sinus fistula with thyrotoxicosis. *Thyroid* 2002; 12: 175-8.
9. Sai Prasad TR, Chong CL, Mani A et al. Acute suppurative thyroiditis in children secondary to piriform sinus fistula. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 779-783.
10. Vandjme A, Pageaux GP, Bismuth M et al. Nocardiosis revealed by thyroid abscess in a liver-kidney transplant recipient. *Transpl Int* 2001; 14: 202-204.
11. Premawardhana LD, Vora JP, Scanlon MF. Suppurative thyroiditis with oesophageal carcinoma. *Postgrad Med J* 1992; 68: 592-593.
12. Kale SU, Kumar A, David VC. Thyroid abscess - an acute emergency. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 261: 456-458.
13. Iwama S, Kato Y, Nakayama S. Acute suppurative thyroiditis extending to descending necrotizing mediastinitis and pericarditis. *Thyroid* 2007; 17: 281-282.
14. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by *Pasteurella multocida* and associated with thyrotoxicosis. *Thyroid* 2006; 16: 307-310.
15. Nieuwland Y, Tan KY, Elte JW. Miliary tuberculosis presenting with thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1992; 68: 677-679.
16. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1047-52.
17. Bindra A, Braunstein G. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1769-1776.
18. Harris PE, Bouloux PM. *Endocrinology in Clinical Practice*. 1ª edição. Taylor & Francis Group. London. 2003, 273-285.
19. Lamberton P, Jackson I. Thyroiditis. In: Bremner WJ, Hung W, Kann CR et al. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 1ª edição. JB Lippincott Company Philadelphia. 1990, 370-377.
20. Jhaveri K, Shroff M, Fatterpekar G et al. CT and MR Imaging Findings Associated with Subacute Thyroiditis. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 143-146.
21. Kramer A, Roozendaal C, Dullaart R. Familial Occurrence of Subacute Thyroiditis Associated with Human Leukocyte Antigen-B35. *Thyroid* 2004; 14: 544-547.
22. Volpé R. Infectious, subacute, and sclerosing thyroiditis. In: Burger H, Jameson J, Loriaux D et al. *Endocrinology*. 4ª edição. WB Saunders Company. 2001, 1482-86.
23. Iitaka M, Momotani N, Ishii J et al. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24 year survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 466-469.
24. Zein E, Karaa S, Megarbane A. Familial occurrence of painful subacute thyroiditis associated with human leukocyte antigen-B35. *Press Med* 2007; 36: 808-9.
25. Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical subacute thyroiditis caused by Epstein-Barr virus infection in a three-year-old girl. *Thyroid* 2005; 15: 1189-1191.
26. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jaconbsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2100-2105.
27. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am* 1991; 75: 61-77.
28. Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Iinuma K. Subacute thyroiditis in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 897-900.

29. Wasniewska M, Vigone MC, Cappa M, Aversa T, Rubino M, De Luca F. Study Group for thyroid diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology. Acute suppurative thyroiditis in childhood: relative frequency among thyroid inflammatory diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 346-347.
30. Ohsako N, Tamai H, Sudo T et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3653.
31. Nakamura S, Saio Y, Ishimori M. Recurrent hemi thyroiditis: a case report. *Endocr J* 1998; 45: 595-600.
32. Sari O, Erbas B, Erbas T. Subacute thyroiditis in a single lobe. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 400-401.
33. Dedivitis RA, Coelho LS. Vocal fold paralysis in subacute thyroiditis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73: 138.
34. Okamura K, Sato K, Ikenoue H, et al. Reevaluation of thyroidal radioactive iodine uptake test, with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 720-726.
35. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 501-510.
36. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum C- reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643.
37. Liel Y. The survivor: association of an autonomously functioning thyroid nodule and subacute thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17: 183-184.
38. Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrotic disease? *J Intern Med* 1994; 235: 271-274.
39. Best T, Munro RE, Burwell S, Volpe R. Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 767-772.
40. Annaert M, Thijs M, Sciot R, Decallonne B. Riedel's thyroiditis occurring in a multinodular goiter, mimicking thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2005-2006.
41. Cho MH, Kim CS, Park JS et al. Riedel's thyroiditis in a patient with recurrent subacute thyroiditis: a case report and review of the literature. *Endocr J* 2007; 54: 559-562.
42. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 715-722.
43. Yasmeen T, Khan S, Patel SG et al. Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis: report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3543-3547.
44. Nazal EM, Belmatoug N, de Roquancourt A, Lefort A, Fantin B. Hypoparathyroidism preceding Riedel's thyroiditis. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 202-204.
45. Egsgaard Nielsen V, Hecht P, Krogdahl AS, Andersen PB, Hegedus L. A rare case of orbital involvement in Riedel's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1032-1036.
46. Owen K, Lane H, Jones MK. Multifocal fibrosclerosis: a case of thyroiditis and bilateral lacrimal gland involvement. *Thyroid* 2001; 11: 1187-1190.
47. Hamed G, Tsushima K, Yasuo M et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455-457.
48. Heufelder AE, Goellner JR, Bahn RS, Gleich GJ, Hay ID. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 977-984.
49. Owen K, Lane H, Jones MK. Multifocal fibrosclerosis: a case of thyroiditis and bilateral lacrimal gland involvement. *Thyroid* 2001; 11: 1187-1190.
50. Tutuncu NB, Erbas T, Bayraktar M, Gedik O. Multifocal idiopathic fibrosclerosis manifesting with Riedel's thyroiditis. *Endocr Pract* 2000; 6: 447-449.
51. Moulik PK, Al-Jafari MS, Khaleeli AA. Steroid responsiveness in a case of Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 312-315.
52. Thomson JA, Jackson IMJ, Duguid WP. The effect of steroid therapy on Riedel's thyroiditis. *Scott Med J* 1968; 13: 13-16.
53. Katsikas D, Shorthouse AJ, Taylor S. Riedel's thyroiditis. *Br J Surg* 1976; 63: 929-931.
54. Few J, Thompson NW, Angelos P, Simeone D, Giodano T, Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery* 1996; 120: 993-998.
55. Lorenz K, Gimm O, Holzhausen HJ et al. Riedel's thyroiditis: impact and strategy of a challenging surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 405-412.

Amiodarona e Disfunção Tiroideia

Amiodarone and Thyroid Dysfunction

Raquel G. Martins¹

¹ Interna Complementar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Porto

Correspondência: Raquel G. Martins › Serviço de Endocrinologia › Instituto Português de Oncologia – Porto › Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 PORTO › raquel.martins@ipoporto.min-saude.pt

Aceitação: Artigo recebido em 29/11/2009, revisto em 21/12/2009 e aceite para publicação em 26/12/2009.

RESUMO

A disfunção tiroideia induzida pela amiodarona é uma complicação frequente. A amiodarona altera o metabolismo das hormonas tiroideias, resultando em alterações da função tiroideia em indivíduos eutiroideos e pode causar quer tireotoxicose, quer hipotiroidismo. A tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) é mais frequente em regiões com aporte insuficiente de iodo, enquanto o hipotiroidismo associado à amiodarona (HAA) é encontrado habitualmente em áreas com aporte iodado adequado. A sua prevalência também varia em função da presença de patologia tiroideia autoimune subjacente. Em contraste com o HAA, a TAA é uma condição difícil de diagnosticar e tratar.

O presente artigo revê o uso clínico da amiodarona, os seus efeitos na tiróide, o diagnóstico de cada distúrbio, as opções terapêuticas e a estratégia de seguimento.

PALAVRAS-CHAVE

Disfunção tiroideia; Amiodarona; Tireotoxicose; Hipotiroidismo.

SUMMARY

Amiodarone-induced thyroid dysfunction is a common complication. Amiodarone alters thyroid hormone metabolism, resulting in alterations in thyroid function tests in euthyroid individuals, and can cause thyrotoxicosis or hypothyroidism. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT) is more common in iodine-deficient regions of the world, whereas amiodarone-associated hypothyroidism (AAH) is usually seen in iodine-sufficient areas. Their prevalence also varies according to eventual underlying autoimmune thyroid disease. In contrast to AAH, AAT is a difficult condition to diagnose and treat.

This article reviews the clinical use of amiodarone, its effects on thyroid, the diagnosis of each disorder, treatment options and follow-up strategy.

KEY-WORDS

Thyroid dysfunction; Amiodarone; Thyrotoxicosis; Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um dos fármacos antiarrítmicos mais prescritos em todo o mundo pela sua elevada eficácia¹. Entre os diversos

efeitos laterais que pode desencadear, alguns dos mais frequentes atingem a glândula tiroideia, mercê do seu elevado conteúdo em iodo e das propriedades intrínsecas da sua molécula. Os distúrbios resultantes

podem ser tão diversos como o hipotireoidismo ou a tireotoxicose (subdividida em 2 tipos). Estas alterações resultam de diferentes mecanismos fisiopatológicos, respondendo a tratamentos específicos, o que torna a sua distinção, essencial.

O presente artigo propõe-se rever, com base na literatura actual, a utilização clínica da amiodarona, os seus efeitos sobre a glândula tiroideia e finalmente a abordagem, orientação terapêutica e seguimento dos distúrbios por ela desencadeados.

USO CLÍNICO DA AMIODARONA

A amiodarona é um dos fármacos antiarrítmicos mais utilizados em todo o mundo graças à sua elevada eficácia e reduzida actividade pró-arrítmica². Embora seja considerada um anti-arrítmico de classe III (porque esse é o efeito mais proeminente no tratamento prolongado), possui características electrofisiológicas próprias de todas as classes de Vaughan-Williams³⁻⁵. Assim, prolonga a duração do potencial de acção (próprio da classe III), actua nos canais rápidos de cálcio (classe I), inibe os receptores α e β adrenérgicos de forma não competitiva (classe II) e possui efeito cronotrópico negativo por bloqueio dos canais de cálcio L (classe IV). Alguns estudos têm relacionado parte dos efeitos cardíacos da amiodarona com a indução de um fenótipo local *tipo-hipotiroideu* no coração⁶.

Tem sido amplamente utilizada em arritmias supraventriculares e ventriculares. As indicações clínicas baseadas na evidência⁷ são, contudo, mais restritas:

- Profilaxia no perioperatório de cirurgias cardíacas;
- Paragem cardíaca (em fibrilhação ventricular) e taquicardia ventricular hemodinamicamente estável;
- Tratamento adjuvante aos cardiodesfibrilhadores implantáveis;
- Tratamento de tempestade eléctrica em combinação com bloqueadores β ;
- Como tratamento de primeira linha da

fibrilhação auricular apenas em doentes com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva;

- Na fibrilhação auricular, para cada doente devem ser ponderados os riscos e benefícios da amiodarona em comparação com as restantes alternativas terapêuticas (controlo da frequência cardíaca com hipocoagulação ou ablação eléctrica).

EFEITOS SOBRE A TIROIDE

A terapêutica com amiodarona pode desencadear efeitos laterais potencialmente graves e relativamente frequentes, nomeadamente a nível da glândula tiróide. Numa metanálise⁸ de 4 ensaios randomizados envolvendo 1465 pacientes eutiroideus, a prevalência de patologia tiroideia foi superior nos doentes sob tratamento com amiodarona (3,7%) quando comparados com placebo (0,4%). Outras séries descreveram um risco entre 2 e 48%.^{4, 9-13}

A amiodarona é um derivado do benzofurano, rico em iodo, com semelhanças estruturais à levotiroxina. O iodo inorgânico constitui 37% do seu peso, 10% do qual é libertado sob a forma de iodo livre. Tendo em conta a dose terapêutica diária habitual de amiodarona entre 100 e 600mg, cerca de 3,5 a 21mg de iodeto são libertados na circulação sistémica, o que corresponde a 35 a 140 vezes o valor de referência para o aporte diário (100-150 μ g)¹⁴.

Além dos efeitos decorrentes da sobrecarga iodada, a amiodarona interfere com a glândula tiroideia por acções intrínsecas à sua molécula, nomeadamente:

- Inibição da 5'-desiodase de tipo 1, diminuindo a conversão periférica de T4 a T3 e o clearance de T4 e de T3 reversa¹⁵⁻¹⁶;
- Inibição da entrada de T4 nas células de tecidos periféricos⁴;
- Inibição da ligação do receptor de T3 aos receptores nucleares¹⁷⁻¹⁸, diminuindo

do a expressão de genes relacionados com as hormonas tiroideias¹⁹⁻²¹;

- Inibição da 5'-desiodase de tipo 2 na hipófise¹⁵, provocando elevação dos níveis de TSH;
- Citotoxicidade directa sobre as células foliculares, podendo desencadear uma tiroidite destrutiva²²⁻²³.

Estas acções obrigam, por parte da glândula, a um ajuste no metabolismo do iodo e das hormonas tiroideias, que permitam manter o eutiroidismo. As alterações analíticas decorrentes, verificam-se sobretudo nos primeiros 3 meses de tratamento, atingindo-se posteriormente um novo estado de equilíbrio⁴. O conhecimento destes mecanismos é essencial para evitar interpretações incorrectas e falsos diagnósticos. A referir⁴:

- Os níveis de T4 aumentam 20 a 40% durante o 1º mês de tratamento e gradualmente retornam ao normal;
- Os níveis de T3 diminuem cerca de 30% durante as primeiras semanas de tratamento e permanecem ligeiramente diminuídos ou no limite inferior da normalidade;
- Os níveis de T3 reversa aumentam cerca de 20% após o início do tratamento e mantêm-se elevados;
- Os níveis de TSH habitualmente aumentam após o início do tratamento, mas retornam ao normal ao fim de 2 a 3 meses.

As alterações descritas nos níveis de T4 e T3 total são semelhantes às da T4 e T3 livre, dado que a amiodarona não interfere com os níveis da globulina de ligação da tiroxina.

A amiodarona apresenta elevada lipossolubilidade, pelo que sofre acumulação no tecido adiposo, muscular, hepático, pulmonar e tiroideu, com marcada variabilidade interindividual²⁴. As reservas corporais de iodo mantêm-se aumentadas vários meses após a suspensão deste fármaco, que apresenta uma semi-vida de cerca de 100 dias^{4,25}. Deste modo, os distúrbios causados pelo tratamento com amiodarona podem ocorrer várias semanas a meses após a suspensão do mesmo^{4,26}.

Além das alterações analíticas descritas, a amiodarona pode desencadear disfunção tiroideia importante, sob a forma de hipotiroidismo ou de tireotoxicose^{4, 8, 10-12}. Em áreas com insuficiente aporte de iodo (alguns países europeus, por exemplo), a tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) é mais frequente¹¹. Inversamente, nas áreas com ingestão adequada de iodo (por exemplo nos E.U.A.), o hipotiroidismo associado à amiodarona (HAA) é mais comum^{13, 27-29}. A existência de patologia tiroideia prévia é o outro grande determinante do risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia e do tipo de distúrbio resultante (doentes com tiroidite autoimune subjacente têm maior predisposição para desenvolver hipotiroidismo; enquanto doentes com Doença de Graves latente ou bócio multinodular apresentam maior risco de hipertiroidismo)³⁰⁻³¹.

HIPOTIROIDISMO

A prevalência de HAA pode variar entre 5 a 25%¹², em função do aporte iodado da população em causa e da inclusão ou não dos casos de HAA subclínico. Ocorre sobretudo nos primeiros 12 meses de tratamento com uma ligeira predominância do sexo feminino (1,5♀ : 1♂), provavelmente explicada pela maior prevalência de tiroidite de Hashimoto⁴. A presença de auto anticorpos tiroideus parece ser um factor predisponente para o desenvolvimento deste distúrbio. Num estudo realizado na Holanda envolvendo 58 doentes, com uma incidência global de HAA de 6,9%, o sexo feminino e a presença de anticorpos antitiroideus conferiram um risco relativo de desenvolvimento de HAA de 7,9 e 7,3, respectivamente. Este risco aumentava para 13,5 se ambos os factores estivessem presentes¹¹. Dois estudos não conseguiram demonstrar qualquer associação entre a dose cumulativa de amiodarona e o desenvolvimento de HAA^{11, 32}.

Na patogénese do HAA está a incapacidade de “escapar” ao efeito agudo de Wolff-

Chaikoff. Este efeito é um mecanismo de autorregulação que bloqueia temporariamente o transporte intracelular de iodo e a síntese de hormonas tiroideias quando a glândula é submetida a uma sobrecarga de iodo, evitando a tireotoxicose. Normalmente, aproximadamente 10 dias depois do início da terapêutica, ocorre um fenómeno de “escape” que permite retomar a síntese hormonal. Em doentes com patologia auto-imune subjacente, incapazes de desenvolver o fenómeno de escape, mantém-se a inibição da secreção hormonal, com consequente hipotiroidismo³³.

A apresentação clínica é habitualmente indolente e as manifestações são semelhantes às encontradas em outras situações de hipotiroidismo. O diagnóstico decorre das alterações analíticas (idealmente numa fase pré-sintomática). Uma vez que nos primeiros meses de tratamento se verifica um ligeiro aumento da TSH, o diagnóstico de HAA deve ser feito apenas quando estas alterações persistem após os meses iniciais e / ou quando se associam a níveis de T4 diminuídos ou no limite inferior da normalidade.

Se o tratamento com amiodarona for interrompido, o hipotiroidismo é habitualmente reversível em doentes sem patologia prévia, mas pode ser definitivo em doentes com tiroidite autoimune crónica (a presença de anticorpos antitiroideos aumenta o risco de hipotiroidismo definitivo)^{11,31}. Porém, a suspensão da amiodarona só é recomendada se esta for ineficaz no controlo da arritmia para que foi prescrita, uma vez que o hipotiroidismo pode ser facilmente tratado com levotiroxina. O objectivo é manter valores de TSH normais, sendo necessário utilizar doses de levotiroxina superiores às habituais³⁴⁻³⁵, capazes de vencer os efeitos exercidos pela amiodarona. Uma vez que estes doentes apresentam patologia cardíaca, o tratamento de substituição hormonal deve ser especialmente cuidadoso, respeitando escrupulosamente o início com doses baixas de levotiroxina e aumento gradual até à normalização dos valores de TSH.

TIREOTOXICOSE

A prevalência de TAA pode variar entre 2 e 12%^{10-13, 31} (em função dos factores previamente mencionados). O predomínio no sexo masculino (3♂ : 1♀) pode reflectir, em parte, uma maior proporção de homens tratados com amiodarona. Bartalena e associados subdividiram-no a TAA em duas entidades clinicopatológicas diferentes³⁶:

- Tipo 1 (“Graves-like”) resulta do fenómeno de Jod Basedow, causado pela síntese hormonal excessiva e descontrolada em resposta à sobrecarga iodada. Este ocorre habitualmente em doentes com patologia prévia como doença de Graves latente ou bócio multinodular;
- Tipo 2 (“tiroidite-like”) resulta do efeito citotóxico directo sobre a glândula tiroideia, com destruição do epitélio folicular e libertação de hormonas armazenadas, sem síntese hormonal aumentada. Ocorre habitualmente em doentes sem patologia tiroideia prévia. Após a fase tireotóxica que pode durar várias semanas a meses, segue-se frequentemente uma fase hipotiroideia, eventualmente seguida de total recuperação na maioria dos doentes²³.

A distinção entre estes 2 subtipos é essencial porque dela depende o tratamento a instituir. No entanto, constitui frequentemente um desafio, sobretudo pela existência de formas mistas.

As manifestações clínicas são, em geral, semelhantes àquelas encontradas noutras situações de tireotoxicose. Contudo, podem ser atenuadas pelo efeito β -bloqueante da amiodarona, pela inibição da conversão de T4 a T3 e pelo bloqueio da ligação da T3 ao seu receptor. A exacerbação de uma arritmia previamente controlada ou o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca (em 6% dos doentes³⁷⁻³⁸) podem ser os primeiros sinais da tireotoxicose subjacente⁴.

DISTINÇÃO DOS TIPOS DE TIREOTOXICOSE

O diagnóstico do subtipo de TAA é necessário para a selecção do tratamento adequado. A TAA de tipo 1 é mais frequente em áreas com baixo aporte de iodo enquanto o contrário acontece com a de tipo 2³⁹. A presença de anticorpos ou de bócio pode apontar para a presença de patologia prévia e sugerir, por isso, a presença de TAA de tipo 1. Apesar disso, a distinção baseada apenas em critérios clínicos é muito difícil. As alterações da função tiroideia, *per si*, também não permitem a classificação em subtipos uma vez que em ambos ocorre elevação da T3 e T4 e diminuição da TSH.

A captação de iodo radioactivo pode permitir distinguir os 2 subtipos. Na cintigrafia com ¹³¹I, a captação é habitualmente baixa ou normal no tipo 1; e no tipo 2, indetectável⁴⁰. Contudo, o excesso de iodo induzido pela amiodarona pode diminuir a captação também na TAA de tipo 1, impedindo a distinção³⁹.

O ecodoppler tiroideu é outro método importante para este diagnóstico diferencial, baseado na diferente vascularização dos 2 subtipos (padrão 1-3 com vascularização aumentada no tipo 1, padrão com vascularização ausente e destruição glandular no tipo 2). Vários estudos têm demonstrado o seu valor⁴¹⁻⁴³, permitindo a classificação de 80% das situações. O sucesso desta técnica depende, no entanto, da experiência do radiologista nesta subclassificação, o que constitui uma desvantagem.

Outros critérios têm sido estudados com este propósito, mas os resultados são ainda controversos. A IL6 foi sugerida como um marcador do tipo 2^{36,44}, mas apresenta uma baixa especificidade⁴¹. Os doseamentos de Tg, VS ou PCR também não permitiram discriminar os 2 subtipos com sucesso³⁸.

Estudos recentes sobre a utilidade do cintilograma com sestaMIBI para este propósito têm revelado resultados muito promissores⁴⁵. Enquanto na TAA de tipo 1 há retenção

aumentada de MIBI, no tipo 2 a fixação é insignificante. Aguardam-se estudos que envolvam um maior número de doentes que comprovem estes resultados preliminares.

Após o diagnóstico correcto, o plano terapêutico deve ser decidido em função do subtipo de TAA e da gravidade da apresentação.

TRATAMENTO DA TAA DE TIPO 1

Não há evidência clara que responda à questão se a amiodarona deve ou não ser suspensa. Favorecem a continuação da terapêutica, os seguintes argumentos: a amiodarona pode ser necessária ao controlo da arritmia, a sua semi-vida de eliminação é prolongada (pelo que a sua suspensão não resulta em benefício imediato)⁴⁶ e as suas acções permitem atenuar a sintomatologia tireotóxica (com possível agravamento após suspensão do fármaco)⁴⁷. Por outro lado, a sua suspensão justificar-se-ia porque a manutenção do fármaco perpetua o aporte excessivo de iodo e pode ser inviável em situações em que haja toxicidade associada a outros órgãos. Caso se opte por interromper a toma de amiodarona, pode introduzir-se um bloqueador beta ou o ácido iopanóico (que bloqueia a conversão de T4 a T3).

O tratamento de primeira linha para este subtipo de TAA é as tionamidas (metimazol - MTZ - ou propiltiouracilo - PTU), tendo em conta que se trata de uma situação de verdadeiro hipertiroidismo. Em geral, são necessárias doses superiores destes fármacos (40 a 80mg de MTZ ou 400 a 800mg de PTU^{4,48}) em comparação com a doença de Graves para vencer a resistência à sua acção provocada pelo excesso de iodo, o que implica uma vigilância apertada dos seus efeitos laterais (nomeadamente, a agranulocitose). A grande quantidade de hormonas pré-formadas atrasa o seu efeito terapêutico, que pode demorar 2 a 4 meses, sendo necessário ajuste posterior para doses de manutenção. Para evitar o risco de recorrência, pode optar-se por manter doses elevadas de anti-tiroideus e iniciar terapêutica substitutiva com levotiroxina. Se a amiodaro-

na for suspensa, os anti-tiroideus devem ser mantidos até os níveis de iodo urinário normalizarem (habitualmente em 6 a 18 meses).

Em doentes resistentes a este tratamento, pode adicionar-se o perclorato de potássio (600-1000 mg/dia), um inibidor competitivo da captação de iodo, aumentando a eficácia terapêutica das tionamidas. Os estudos são, contudo, controversos relativamente à sua eficácia e este não deve ser usado por períodos superiores a 30 dias pelo risco de anemia aplásica, síndrome nefrótica e agranulocitose⁴⁹⁻⁵⁰.

Na literatura, existem ainda relatos da adição de carbonato de lítio⁵¹ aos anti-tiroideus em casos de tireotoxicose severa. Contudo, o seu benefício não foi comprovado em grandes ensaios controlados e randomizados.

Se a captação de iodo radioactivo for suficientemente elevada, a ablação com iodo radioactivo pode constituir uma alternativa terapêutica. Importa ressaltar que numa fase inicial após o tratamento, pode haver exacerbação do estado tireotóxico por libertação das hormonas armazenadas. Numa série de 14 doentes em que o tratamento com amiodarona havia sido suspenso pela TAA, o tratamento com iodo permitiu a reintrodução do fármaco em 85,7% dos doentes⁵². Infelizmente, porque a maioria dos doentes apresenta baixa captação, esta não é uma opção terapêutica inicial na maioria dos casos; podendo tornar-se viável posteriormente após normalização das reservas de iodo⁴⁹.

Algumas situações são refractárias a todas as opções terapêuticas conservadoras, sendo necessário recorrer à tireoidectomia⁵³⁻⁵⁶. Foram descritos na literatura mais de 100 casos de tireoidectomia total por TAA⁵⁷, a maioria sob anestesia geral (excepto doentes considerados sem condições operatórias, que foram tireoidectomizados sob anestesia local⁵⁸⁻⁵⁹), com morbidade e mortalidade surpreendentemente baixas. A cirurgia parece ser vantajosa se pesados os riscos de um procedimento cirúrgico sob cuidadosa monitorização cardiovascular em relação a um estado prolongado de tireotoxicose⁶⁰. Estes doentes

devem ser submetidos a adequado bloqueio β pré-operatório⁵⁶.

A plasmaférese tem sido pontualmente usada em casos refractários. Contudo, é um tratamento dispendioso, com benefícios transitórios e habitualmente seguidos pela exacerbação do quadro⁶¹.

TRATAMENTO DA TAA DE TIPO 2

Este subtipo de TAA responde habitualmente a doses moderadamente elevadas de corticóides (prednisolona, 40 a 60mg/dia), com melhoria ao fim de 1 a 2 semanas⁴. Além do efeito anti-inflamatório e estabilizador de membrana, os glicocorticóides reduzem a conversão de T4 a T3 por inibição da 5'-desiodase de tipo 1. O tratamento deve ser mantido por alguns meses, até os valores de T4 normalizarem. Numa série de 66 doentes, 60% ficou eutiroideu ao fim do 1º mês de tratamento e 16% permaneceu hipertiroideu após 3 meses de tratamento, tendo sido encontrada uma associação entre a tireotoxicose prolongada e a presença de bócio e níveis mais elevados de T4 Livre⁶².

O ácido iopanóico constitui outra alternativa terapêutica. No entanto, num ensaio randomizado e prospectivo, o eutiroidismo foi atingido mais rapidamente com os corticóides (embora o ácido iopanóico também tenha sido eficaz)⁶³.

Em doentes assintomáticos, a suspensão da amiodarona (se exequível) pode, por si só, ser suficiente⁴⁷.

A longo prazo, os doentes com TAA de tipo 2 podem desenvolver hipotireoidismo, necessitando de substituição com levotiroxina.

TRATAMENTO DA TAA DE ETIOLOGIA MISTA

Em alguns doentes pode, apesar de todos os meios de diagnóstico, persistir a dúvida sobre a etiologia da TAA; outros apresentam formas com etiologia mista⁴. Em ambas as situações, a abordagem inicial mais prudente consiste na instituição de tratamento combi-

nado de prednisolona (40mg/dia) e metimazol (40mg/dia)⁶⁴. Uma resposta rápida sugere TAA de tipo 2, o que permite suspender, reduzir ou substituir (se necessário) o metimazol pelo ácido iopanóico. Uma má resposta inicial favorece o diagnóstico de TAA de tipo 1, pelo que os esteróides podem ser diminuídos e, se indicado, adicionados o lítio ou o perclorato.

Uma abordagem alternativa consiste em instituir como terapêutica inicial apenas os corticóides ou as tionamidas e adicionar o segundo fármaco, se a monoterapia não for eficaz após um período de várias semanas a meses³⁹.

SEGUIMENTO

As recomendações actuais para vigilância dos possíveis efeitos laterais da amiodarona baseiam-se na opinião e consensos de especialistas, com evidência limitada que as suporta⁶⁵. A maioria recomenda uma avaliação basal da função tiroideia antes de iniciarem o tratamento com este fármaco, a cada 3-6 meses durante o tratamento, pelo menos durante um ano após a sua suspensão e sempre que haja a mínima suspeita clínica de disfunção tiroideia^{4, 11}. Nos doentes que desenvolvem HAA ou TAA o seguimento prolongado é necessário, pelo risco de recorrência ou de desenvolvimento de hipotiroidismo.

Contudo, o cumprimento destas recomendações é subóptimo. Segundo um estudo recente neozelandês⁶⁶ envolvendo 743 doentes, apenas 61% realizou avaliação inicial da função tiroideia e 32% reavaliação ao fim de 6 meses.

PROGNÓSTICO

Enquanto o prognóstico do HAA é habitualmente favorável (os sintomas são habitualmente indolentes e facilmente revertidos com a introdução da terapêutica de substituição), a TAA pode condicionar um prognóstico desfavorável, pela possível gravidade das manifestações tireotóxicas (em doentes com

patologia cardíaca), pela eventual falência da terapêutica médica e necessidade de procedimentos cirúrgicos com um risco acrescido.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A toxicidade da amiodarona motivou a procura de análogos com a mesma eficácia mas maior segurança. A dronedarona é um destes fármacos, com resultados promissores em ensaios clínicos recentes⁶⁷⁻⁶⁹. Trata-se de um derivado do benzofurano sem iodo na sua constituição. Adicionalmente, apresenta menor lipofilia, resultando em menor acumulação tecidual e semi-vida mais curta⁷⁰. Os estudos sobre a incidência de TAA ou HAA com este fármaco mostraram valores não estatisticamente diferentes dos sob placebo⁶⁸. Faltam ainda trabalhos sobre a eficácia deste fármaco em comparação com a amiodarona, em humanos. No entanto, dados recentes sugerem que pode aumentar a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca severa⁷¹.

CONCLUSÃO

O conhecimento das acções da amiodarona sobre a glândula tiroideia é de grande importância. Explicitados os mecanismos, as manifestações, os meios de diagnóstico e o tratamento dos diversos distúrbios, ressalta-se a importância do seguimento regular dos doentes tratados com este fármaco. O futuro esclarecerá o papel dos análogos da amiodarona, eventualmente associados a menor toxicidade tiroideia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Ana Paula Santos, Assistente Graduada de Endocrinologia e à Dra. Maria Jesus Rodrigues, Assistente Graduada de Cardiologia do Instituto Português de Oncologia do Porto, a revisão deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-34.
2. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-9.
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
4. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-14.
5. Page RL. Medical management of atrial fibrillation: future directions. *Heart Rhythm* 2007;4:S91-4.
6. Wiersinga WM. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches. *Heart Fail Rev* 2008.
7. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312-22.
8. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8.
9. Pazin-Filho A, de Jesus AM, Magalhaes PK, et al. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res* 2009;42:744-9.
10. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
11. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
12. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880-5.
13. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
14. Meng X, Mojaverian P, Doedee M, et al. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2001;87:432-5.
15. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006;116:2571-9.
16. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:563-8.
17. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001;145:59-64.
18. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:257-64.
19. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Tri-iodothyronine prevents the amiodarone-induced decrease in the expression of the liver low-density lipoprotein receptor gene. *J Endocrinol* 1997;152:413-21.
20. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, Christoffels VM, Wiersinga WM, Bakker O. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol* 2007;156:695-702.
21. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996;137:2807-14.
22. Smyrk TC, Goellner JR, Brennan MD, Carney JA. Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Am J Surg Pathol* 1987;11:197-204.
23. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993;153:886-92.
24. Giardina EG, Schneider M, Barr ML. Myocardial amiodarone and desethylamiodarone concentrations in patients undergoing cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:943-7.
25. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:136-56.
26. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A.

- Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987;26:158-71.
27. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
 28. Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985;230:325-7.
 29. Dunn JT. Guarding our nation's thyroid health. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:486-8.
 30. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:1-20.
 31. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:227-37.
 32. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:601-6.
 33. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:515-21.
 34. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:175-83.
 35. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1990;113:553-5.
 36. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:423-7.
 37. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:170-6.
 38. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:643-8.
 39. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3-8.
 40. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, et al. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:167-73.
 41. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:33-8.
 42. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern Med J* 2003;33:420-6.
 43. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2003;26:635-40.
 44. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-3.
 45. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008;159:423-9.
 46. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002;105:1275-7.
 47. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121-7.
 48. Leger AF, Fragu P, Rougier P, Laurent MF, Tubiana M, Savoie JC. Thyroid iodine content measured by x-ray fluorescence in amiodarone-induced thyrotoxicosis: concise communication. *J Nucl Med* 1983;24:582-5.
 49. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008;33:213-28.
 50. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:515-9.
 51. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997;102:454-8.
 52. Hermida JS, Jarry G, Tcheng E, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to allow the reintroduction of amiodarone treatment in patients with a prior history of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 2004;116:345-8.

53. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, Joris J, Vivario J, Hennen G. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg* 1998;22:537-42; discussion 42-3.
54. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990;263:1526-8.
55. Batori M, Nardi M, Chatelou E, Straniero A, Makrypodis M, Ruggieri M. Total thyroidectomy in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Preoperative, intraoperative and postoperative considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:187-90.
56. Mehta AN, Vallera RD, Tate CR, Sager RA, Welch BJ. Total thyroidectomy for medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:382-5.
57. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006;30:1957-61.
58. Mehra A, Widerhorn J, Lopresti J, Rahimtoola SH. Amiodarone-induced hyperthyroidism: thyroidectomy under local anesthesia. *Am Heart J* 1991;122:1160-1.
59. Williams M, Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid* 2002;12:523-5.
60. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004;28:1083-7.
61. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1993;16:823-6.
62. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:556-62.
63. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1999-2002.
64. Broussolle C, Ducottet X, Martin C, et al. Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined therapy in severe amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. Comparison of two groups of patients with apparently normal thyroid glands. *J Endocrinol Invest* 1989;12:37-42.
65. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:110-22.
66. Burgess C, Blaikie A, Ingham T, Robinson G, Narasimhan S. Monitoring the use of amiodarone: compliance with guidelines. *Intern Med J* 2006;36:289-93.
67. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
68. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
69. Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 Suppl 2:S17-20.
70. Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:2-13.
71. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.

Inibidores da Tirosina Cínase nos Carcinomas Metastáticos da Tiróide

Tyrosine kinase inhibitors in metastatic thyroid cancer

A. Sousa, E. Rodrigues, J.L. Medina
Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE.
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência: Ana Margarida Sá Sousa › Serviço de Endocrinologia – Hospital de S. João EPE › sousa.ana.margarida@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 01/12/2009, revisto em 24/12/2009 e aceite para publicação em 31/12/2009.

RESUMO

O carcinoma metastático da tiróide refractário à terapêutica com iodo radioactivo é raro. A quimioterapia sistémica utilizada nestes casos tem baixa eficácia. O esclarecimento de muitas das vias de carcinogénese e o reconhecimento da importância da angiogénese como passo fundamental na progressão tumoral conduziram nos últimos anos à investigação de numerosas moléculas com interesse potencial no tratamento deste subgrupo de doentes. Neste artigo são abordadas as bases moleculares da terapêutica dirigida e as diferentes classes destes novos fármacos promissores. São também apresentadas as principais características dos inibidores da tirosina cínase e os resultados dos estudos mais relevantes que utilizaram estes fármacos no tratamento das neoplasias tiroideias. Os agentes mais eficazes têm sido aqueles que inibem os receptores para o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma metastático da tiróide; Terapêutica dirigida; Inibidores da tirosina cínase.

SUMMARY

Metastatic thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine is uncommon. Systemic chemotherapies for these tumors have been of only limited effectiveness. Recent knowledge about many oncogenic pathways and recognition of angiogenesis as a fundamental step on tumoral progression as led in the last years to development of numerous molecules potentially interesting in the treatment of these patients. In this article we review the molecular basis of targeted therapy and the different classes of these new promising drugs. We also discuss the main features of tyrosine kinase inhibitors and the results of relevant clinical trials using these drugs in thyroid cancer patients. The most successful agents target the vascular endothelial growth factor receptors (VEGF).

KEY-WORDS

Metastatic thyroid cancer; Targeted therapy; Tyrosine kinase inhibitors.

INTRODUÇÃO

O carcinoma metastático da tiróide é raro e habitualmente tem uma progressão lenta. O tratamento com iodo radioactivo representa um papel fundamental neste subgrupo de doentes. A terapêutica nos casos de doença refractária é, até ao presente, muito limitada. A quimioterapia convencional tem baixa eficácia (respostas < 25%) e toxicidade importante, estando tradicionalmente reservada para os casos de doença metastática rapidamente progressiva e/ou sintomática¹.

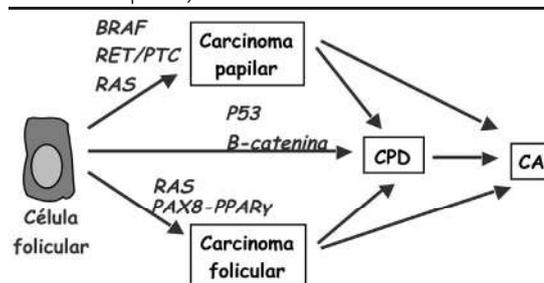
Nas últimas duas décadas têm sido identificados vários eventos moleculares implicados na génese dos carcinomas da tiróide. Estas descobertas motivaram a investigação de novos fármacos dirigidos, capazes de bloquear vias celulares específicas importantes para o crescimento e disseminação das neoplasias, com menor incidência de efeitos adversos². A angiogénese é fundamental para o crescimento e potencial metastático das neoplasias. O factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é habitualmente expresso em grandes quantidades pelos carcinomas da tiróide, níveis elevados desta molécula e do seu receptor associam-se a aumento do risco de recorrência e metastização. A hipervascularização característica dos carcinomas metastáticos fundamenta a utilização de fármacos antiangiogénicos, particularmente os inibidores dos receptores do VEGF (VEGFr)³.

ANOMALIAS GENÉTICAS NOS CARCINOMAS DA TIRÓIDE

A proliferação celular anómala pode resultar de mutações em oncogenes ou genes de supressão tumoral, alterações genéticas que são, na sua maioria, adquiridas (mutações somáticas). A compreensão destes mecanismos moleculares é importante, uma vez que estes explicam a diversidade

de de manifestações clínicas das neoplasias tiroideias, sendo que a sua inibição poderá induzir estabilização ou regressão da neoplasia (Fig. 1)⁴.

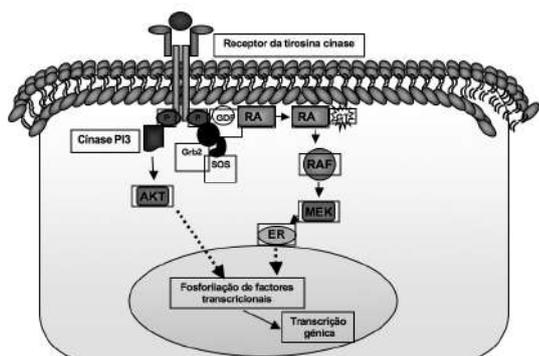
FIGURA 1: Eventos moleculares na génese dos carcinomas de origem folicular da tiróide (CPD: carcinoma pouco diferenciado; CA: carcinoma anaplásico)



Nos carcinomas papilares, o rearranjo genético RET/PTC é um evento precoce na carcinogénese e é frequente nos microcarcinomas, estando presente em cerca de 25% dos carcinomas em adultos e em 60% dos casos na idade pediátrica. A proteína quimérica resultante resulta na activação constitutiva do RET⁴. As mutações activadoras da proteína G RAS têm sido descritas em variantes foliculares dos carcinomas papilares⁵. A anomalia genética mais frequente neste subtipo de carcinomas é a mutação V600E da cínase da serina/treonina BRAF, que ocorre em 40 a 45% dos carcinomas esporádicos em adultos, sendo menos comum na infância. A presença da mutação referida está habitualmente associada a neoplasias mais agressivas, com maior número de recorrências e potencial metastático⁶. Apenas uma destas alterações está implicada na génese de uma neoplasia específica, embora todas elas condicionem a activação da via MAPK (mitogen activated protein kinase), com a estimulação desregulada da proliferação celular (Fig. 2)⁴. A activação da via de sinalização intracelular da cínase do fosfatidilinositol por mutações somáticas ou fenómenos de amplificação com consequente fosforilação do AKT é também um evento comum na oncogénese tiroideia, com influências sobre o cresci-

mento e a apoptose celulares. Estas alterações estão presentes sobretudo nos carcinomas pouco diferenciados (mutações em 16,5% e amplificação em 42% dos casos), embora também tenham sido descritas com menor frequência em carcinomas foliculares e papilares (Fig. 2)⁶.

FIGURA 2: Carcinoma da tiróide – vias de sinalização



A anomalia mais frequente nos carcinomas foliculares (45% dos casos) é o rearranjo PAX8/PPAR γ , resultante da fusão dos dois genes. A proteína resultante compromete a normal inibição do crescimento das células foliculares e estimulação da diferenciação promovidas pelo PPAR γ (gene de supressão tumoral). As mutações do RAS estão presentes em aproximadamente 20% dos carcinomas foliculares^{4,8}.

A presença de mutações activadoras do RET está na origem dos carcinomas medulares hereditários associados aos síndromes MEN 2A, MEN 2B e carcinoma medular da tiróide familiar (FMTC). Mutações somáticas do mesmo gene são responsáveis por cerca de 2/3 dos carcinomas medulares esporádicos⁹.

A proteína codificada pelo gene p53 é um factor de transcrição envolvido na regulação do ciclo celular e apoptose. Mutações deste gene supressor tumoral ocorrem na maioria dos carcinomas anaplásicos (CA), condicionando a produção de uma proteína inactiva (Fig. 1). As mutações do exão 3 do gene da β -catenina, proteína envolvida na sinalização e adesão celulares, estão presentes em mais de 65% dos CA (Fig. 1)⁴.

INIBIDORES DA TIROSINA CÍNASE E CARCINOMA DA TIRÓIDE

As novas terapêuticas dirigidas terão então como alvo proteínas com actividade cinase importante no desenvolvimento das neoplasias, presentes nas populações celulares neoplásicas e endoteliais¹⁰ (Tab. 1).

TABELA 1: Novas terapêuticas para o carcinoma da tiróide^{3,11}

<p>Fármacos com acção a nível das vias de carcinogénese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores do RAS • Inibidores do RET • Inibidores do BRAF e da Hsp90 • Agonistas PPARγ <p>Fármacos anti-angiogénese</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores do VEGFr • Inibidores do EGFr, PDGFr • Talidomida <p>Imunoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos associados a radioisótopos • Vacinas antitumorais <p>Agentes promotores da rediferenciação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da histona desacetilase e da metilação do DNA • Ácido retinóico <p>Fármacos indutores de apoptose (inibidor do AKT)</p> <p>Terapêutica genética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indução da expressão de p53 • Indução da apoptose utilizando retrovírus e interleucinas
--

As cínases da tirosina são importantes nas vias de transdução do sinal envolvidas na regulação da diferenciação, sobrevivência, mobilidade e proliferação celulares (com a excepção da família dos receptores da insulina cujo papel principal consiste no controlo dos nutrientes celulares). Elas promovem a transferência de fosfato a partir do ATP para resíduos de tirosina presentes em polipeptídeos. Existem dois grandes grupos destas moléculas: os receptores são glicoproteínas transmembranares com um domínio extracelular de união ao ligando (insulina, factores de crescimento, proteínas da matriz extracelular, etc.) e um domínio intracelular (catalítico); os não receptores são intracelulares, podendo localizar-se no citoplasma, núcleo ou membrana plasmática (Tab. 2)¹².

TABELA 2: Famílias das cínases da tirosina¹²

Receptor	EGF	Insulina	HGF	VEGF	Eph	FGF	NGF	PDGF	Ror	DDr	Axl	Tie	Ret
Não receptor	Src	Csk	Abl	Fes/Fps		Btk	Cínase Janus		Ack	Fak	Domínio SH2		

Os inibidores da tirosina cínase (ITC) são pequenas moléculas utilizadas em concentrações nanomolares e administradas por via oral. Inibem simultaneamente várias cínases e algumas actuam sobre

outras vias celulares¹¹ (Tab. 3). Os efeitos laterais mais frequentes são típicos desta classe de fármacos: fadiga, náuseas, diarreia, anorexia, hipertensão arterial (HTA) e toxicidade cutânea^{13,14}.

TABELA 3: Inibidores da tirosina cínase e seus alvos (Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

Imatinib	Gleevec ®	C-KIT	PDGFr	BCR-abl		
Nilotinib	Tasigna ®			BCR-abl		
Dasatinib	Sprycel ®		Src	BCR-abl		
Sunitinib	Sutent ®	C-KIT	PDGFr	Flt-3	RET	VEGFr1/2
Sorafenib	Nexavar®		PDGFr	B-RAF	RET	VEGFr1/2/3
Vandetanib	Zactima ®		EGFr		RET	VEGFr2
Erlotinib	Tarceva ®		EGFr			
Gefitinib	Iressa ®		EGFr			
Motesanib			PDGFr		RET	VEGFr1/2/3
Axitinib						VEGFr1/2/3
XL 184		C-KIT	MET	Flt-3	RET	VEGFr2
Lapatinib	Tyverb ®		EGFr		HER2/neu	

Motesanib (AMG 706 Amgen®)

O motesanib é um inibidor oral das cínases da tirosina VEGFRs 1, 2 e 3, PDGFr e RET. Utilizado na dose de 125mg/dia em doentes com carcinomas diferenciados da tiróide refractários (ensaio de fase II) induziu reduções do diâmetro tumoral superiores a 30% (resposta parcial) em 14% dos 93 doentes, estabilização da doença por um período superior a 6 meses em 35% dos casos, com um tempo médio sem progressão de 40 semanas¹⁵. Num outro ensaio de fase II realizado em 91 doentes com carcinoma medular progressivo, ocorreu uma resposta parcial em apenas 2% dos casos e estabilização da doença em 47%. A diferença de resultados entre os dois ensaios poderá dever-se à existência de diferenças a nível da farmacocinética. Nos doentes com carci-

noma medular as concentrações plasmáticas do fármaco foram inferiores, por provável diminuição da absorção¹⁶. Os efeitos laterais mais frequentes foram a diarreia (59%), HTA (56%), fadiga (46%), emagrecimento (40%) e náuseas. Foi necessário um aumento de 30% na dose média de levotiroxina utilizada para manter a TSH suprimida ou o eutiroidismo, respectivamente nos coortes de carcinoma diferenciado ou medular¹⁰.

Axitinib (AG 013736 Pfizer®)

O axitinib é um inibidor dos receptores tipos 1, 2 e 3 do VEGF. Foi usado na dose de 5mg administrado duas vezes por dia num ensaio de fase II em 60 doentes com carcinomas da tiróide refractários (50% carcinomas papilares, 25% foliculares, 18% medu-

lares, 3% anaplásicos), com obtenção de resposta parcial em 30% dos doentes, estabilização da doença superior a 4 meses em 38% dos casos e um tempo médio sem progressão da neoplasia de 18 meses¹⁷. Os principais efeitos laterais foram: HTA (12%), fadiga (5%), proteinúria (5%), diarreia (3%), estomatite, náuseas, cefaleias e emagrecimento^{3,10}. Está em curso a fase de recrutamento de um ensaio de fase II cujo objetivo é o de avaliar a eficácia do axitinib em doentes com carcinomas diferenciados metastáticos refractários ou com contra-indicação para a utilização de doxorubicina¹⁸.

Sorafenib (BAY 43-9006 Bayer®)

Fármaco inibidor das cínases da tirosina VEGFRs 2 e 3 e RET e da cínase da serina/treonina BRAF. Foi utilizado num ensaio de fase II na dose de 400mg duas vezes por dia em 30 doentes com carcinomas refractários (60% papilares, 30% foliculares, 3% medulares, 7% anaplásicos ou indiferenciados), 23% dos doentes mostraram resposta parcial, em 53% dos casos a neoplasia manteve-se estável, com um tempo médio sem progressão de 21 meses¹⁹. Noutro ensaio realizado apenas em doentes com carcinoma papilar (n: 41) conduziu a respostas parciais em 15% e estabilização em 56% dos casos, com um tempo médio sem progressão de 15 meses. Relativamente à sua utilização no carcinoma medular metastático foi realizado um estudo piloto em 5 doentes com melhoria sintomática em todos e resposta parcial em dois. De entre as ocorrências adversas mais frequentes destacam-se o aparecimento de rash, síndrome mão-pé, HTA, fadiga e diarreia. O aparecimento de queratoacantomas e outras lesões cutâneas malignas tem sido referido na literatura como um evento raro. O sorafenib foi aprovado pela FDA para o tratamento dos carcinomas avançados de células renais e carcinomas hepatocelulares irrecutíveis. Embora ainda não aprovado especificamente com esse efeito, tem sido utilizado em determinados doentes com carcinoma papi-

lar metastático refractário às terapêuticas disponíveis, que não reúnam as condições necessárias à inclusão nos diversos ensaios clínicos em curso¹⁰.

Sunitinib (SU 11248 Pfizer®)

O sunitinib é um inibidor dos três VEGFRs, RET e RET/PTC (subtipos 1 e 3). Devido ao seu perfil de acção foi utilizado na dose de 50mg/dia num ensaio de fase II em doentes com carcinomas diferenciados e medulares. Verificaram-se respostas parciais e estabilização da doença em 13% e 68%, respectivamente, nos 31 doentes com carcinomas diferenciados da tiróide. No subgrupo do carcinoma medular não houve progressão da neoplasia em 83% dos casos²⁰. Os resultados preliminares de um outro ensaio de fase II mostraram a existência de uma resposta parcial ou estabilização superior a 3 meses em 2/12 carcinomas diferenciados e 3/8 carcinomas medulares¹⁰. Hipertensão arterial, fadiga, diarreia, neutropenia e cardiotoxicidade são os eventos adversos mais típicos deste inibidor da tirosina cínase, para além da necessidade de ajuste da dose de levotiroxina. O sunitinib está aprovado pela FDA para o tratamento dos carcinomas de células renais, pelo que também tem sido utilizado nalgumas circunstâncias em doentes com carcinoma da tiróide fora do âmbito dos ensaios clínicos¹⁰.

Vandetanib (ZD 6474 Astra-Zeneca®)

Foi uma das primeiras moléculas a ser estudada no contexto dos carcinomas da tiróide, é inibidora dos VEGFRs 2 e 3, RET, RET/PTC 1 e 3 e, em concentrações superiores, do EGFr. Num estudo de fase II foi administrado na dose de 300mg/dia a 30 doentes com carcinomas medulares familiares, com a obtenção de 17% de respostas parciais e estabilização da massa tumoral superior a 6 meses em metade dos doentes²¹. Embora não relacionável directamente com a redução tumoral, ocorreu diminuição superior a 50% dos níveis de calcitonina em 2/3 dos doentes. Os efeitos laterais mais frequentes

foram HTA, diarreia, rash (fotosensibilidade), fadiga, náusea e prolongamento do intervalo QT. Estão em curso vários ensaios clínicos com vandetanib: fase II em doentes inferiores a 18 anos com carcinoma medular familiar, fase II (versus placebo) em doentes com carcinoma medular (familiar ou esporádico) e fase II em doentes com carcinoma diferenciado da tiróide¹⁰.

XL 184 Exelixis®

Trata-se de um fármaco recente, cujo espectro de acção inclui a inibição dos VEGFRs 1 e 2, RET e C-MET, este último funciona como co-receptor para o factor de crescimento hepatocitário, que por sua vez tem expressão aumentada nos carcinomas papilares e medulares. Foi utilizado num ensaio de fase I em doentes com neoplasias sólidas metastizadas. No coorte de carcinomas medulares deste estudo ocorreu resposta parcial em 12 doentes (55%) e contenção da neoplasia com duração superior a 3 meses em 84% dos casos. Encontra-se em curso um ensaio de fase III versus placebo¹⁰.

Gefitinib

(ZD 1839 Astra-Zeneca/Teva®)

Inibidor isolado do EGFr testado num ensaio de fase II na dose de 250mg/dia em 27 doentes com carcinomas da tiróide (41% papilares, 22% foliculares, 19% anaplásicos, 15% medulares). Não existiram respostas parciais, embora em oito doentes tivesse ocorrido redução tumoral. O tempo médio sem progressão da doença foi inferior a 4 meses. Num doente com carcinoma anaplásico ocorreu estabilização da neoplasia superior a 12 meses²².

Imatinib (STI 571 Novartis®)

O imatinib é um inibidor do PDGFr e do c-KIT que foi utilizado na dose de 600mg/dia num ensaio de fase II em 24 doentes com carcinoma medular. Conduziu à estabilização da doença numa minoria dos doentes, sem nenhuma redução tumoral. Os eventos adversos mais associados ao

fármaco incluíram rash, diarreia, náusea e edema laríngeo¹⁰.

CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE – RESUMO DE ENSAIOS CLÍNICOS

	Alvos	n	RP (%)	Estabilização > 6 meses (%)
Vandetanib (Wells, JCO 2009)	VEGFr, RET, EGFr	30 235	17 ?	50 ?
Sorafenib (Kober, ASCO 2007) (Lam, AACR 2009)	VEGFr, RET, BRAF	5 19	40 11	57
Motesanib (Schlumberger JCO 2009)	VEGFr, PDGFr, C-KIT	83	2	43
Axitinib (Cohen, JCO 2008)	VEGFr 1, 2 e 3	12	22	50
XL-184 (Kurzrock, WCTC 2009)	VEGFr 2, RET, C-MET	37	29	?
Imatinib (De Groot, JCEM 2007) (Frank-Raue, EJE 2007)	C-KIT, PDGFr	24	0	27

(Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE – RESUMO DE ENSAIOS CLÍNICOS

	Alvos	n	RP (%)	Estabilização > 6 meses (%)
Vandetanib (Wells, JCO 2009)	VEGFr, RET, EGFr	135	Em curso	Em curso
Sorafenib (Kloos, Gupta, Smit)	VEGFr, RET, BRAF	58 25 22	5 23 27	58 53 36
Motesanib (Sherman)	VEGFr, PDGFr, C-KIT	93	14	33
Axitinib (Cohen, JCO 2008)	VEGFr 1, 2 e 3	45	31	38
Sunitinib (Cohen)	VEGFr, RET	31	13	68
Gefitinib (Pennell)	EGFr	17	0	24

(Adaptado de Schlumberger M, ETA 09)

TOXICIDADE DOS INIBIDORES DA TIROSINA CÍNASE

A fadiga é o efeito lateral mais frequente destes fármacos. São vários os mecanismos etiopatogénicos que poderão estar na

sua base, como a libertação de citocinas como o TNF e/ou IL1- β ou ainda a indução de hipotireoidismo. As repercussões gastrointestinais são também comuns, podem incluir mucosite (por inibição do EGFr), diarreia, náuseas ou vômitos. A toxicidade dermatológica manifesta-se habitualmente pela presença de rash acneiforme, pele seca e fotossensibilidade (relacionados com inibição do EGFr), síndrome mão-pé (relacionado com inibição do PDGFr e c-Kit), despigmentação do cabelo e atraso na cicatrização. O risco de eventos tromboembólicos também tem sido descrito, sendo superior na terapêutica combinada com outros inibidores ou com agentes citotóxicos. Está associado à inibição do VEGFr e PDGFr, com baixa selectividade para os vasos tumorais. A hipertensão é um evento adverso comum secundário à vasoconstrição induzida pela inibição do receptor de tipo 2 do VEGF. Tem um início imediato, é reversível com a suspensão da terapêutica e facilmente controlada com o recurso a fármacos como os antagonistas do cálcio ou os betabloqueadores. A miocardiotoxicidade afecta cerca de 5 a 6% dos doentes tratados com sunitinib. Pensa-se que resulta da apoptose das células musculares cardíacas e poderá justificar a avaliação da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo em doentes seleccionados. O prolongamento do intervalo QT como causa de arritmias fatais é uma complicação a ter em mente. A existência de um elevado número de receptores tirosina cínase no nefrónio está na base da nefrotoxicidade por vezes induzida por estes fármacos. Os inibidores do VEGFr condicionam um maior risco de lesão renal, com o menor risco atribuído à inibição do EGFr. A toxicidade tiroideia tem sido amplamente investigada. A utilização dos ITC em doentes com outras neoplasias associa-se a indução de hipotireoidismo num número significativo de casos, que com o sunitinib pode mesmo ultrapassar os 50%. No tratamento das neoplasias tiroideias condicionam um aumento das necessidades de levotiroxina na grande

maioria das situações. A neutropenia e trombocitopenia são efeitos laterais menos comuns desta classe terapêutica²³.

CONCLUSÃO

Os ITC são fármacos moduladores de eventos envolvidos na carcinogénese, com acção essencialmente citostática (ao contrário dos citotóxicos clássicos), pelo que apenas os casos com doença progressiva são bons candidatos. As respostas clínicas ocorrem em mais de 50% dos doentes, o que lhes confere maior eficácia do que a quimioterapia convencional. A comparação da eficácia dos diversos ensaios é dificultada pela existência de variações na selecção dos doentes, na avaliação da resposta tumoral e na história natural deste tipo de neoplasias. Ainda não foi demonstrado o aumento da sobrevida com a utilização destes fármacos, pelo que não estão ainda aprovados para utilização fora do âmbito dos ensaios clínicos³. No entanto, o seu potencial terapêutico é amplamente reconhecido, já que os consensos publicados recentemente recomendam a inclusão de doentes com carcinomas da tiróide progressivos e refractários a outras formas de terapêutica em ensaios clínicos com estes novos fármacos^{24,25}. Por outro lado, a ausência de respostas completas e a reduzida taxa de respostas parciais em relação ao previsto, bem como o aparecimento de resistências à terapêutica em monoterapia, salientam a necessidade de desenvolver agentes mais eficazes ou testar combinações terapêuticas, que aliem à sinergia na eficácia uma menor frequência de efeitos laterais³.

BIBLIOGRAFIA

1. Haugen, BR.: *Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease.* Semin Surg Oncol 1999; 16:34-41.
2. Baudin, E; Schlumberger, M.: *New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma.* Lancet Oncol 2007; 8:148.
3. Ain, K.: *Chemotherapy and immunotherapy of thyroid cancer.* Maio 2009, www.uptodate.com.
4. Malchoff, C.: *Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer.* Maio 2009. www.uptodate.com.
5. Zhu, Z. et al: *Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations.* Am J Clin Pathol 2003; 120:71-7.
6. Paes, J.; Ringel, M.: *Dysregulation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Thyroid Neoplasia.* Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37:375-387.
7. Xing, M.: *BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications.* Endocr Rev 2007; 28:742-762.
8. Marques, AR. Et al: *Expression of PAX8/PPARGgamma1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3947.
9. Schlumberger, M.: *New Treatment Modalities for Refractory Thyroid Carcinoma.* ThyroWorld 2009:8-10.
10. Sherman, S.: *Advances in Chemotherapy of Differentiated Epithelial and Medullary Thyroid Cancers.* J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5):1493-1499.
11. Kundra, P.; Burman, K.: *Thyroid Cancer Molecular Signaling Pathways and Use of Targeted Therapy.* Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36:839-853.
12. DeGroot, L.: *Hormone Signaling via Tyrosine Kinase Receptors.* Endocrinology; 5ª edição, 2006; parte 3, capítulo 8, www.endocrinetext.com.
13. Sherman, S.: *Early Clinical Studies of Novel Therapies for Thyroid Cancers.* Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:511-524.
14. Kuo, C.: *Overview of angiogenesis inhibitors.* Maio 2009. www.uptodate.com.
15. Sherman, SI. Et al: *Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer.* N Engl J Med 2008; 359:31-42.
16. Schlumberger, M. et al: *Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer.* J Clin Oncol 2009; 23:3794-3801.
17. Cohen, EE. Et al: *Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study.* J Clin Oncol 2008; 26:4708:4713.
18. www.clinicaltrials.gov
19. Gupta-Abramson, V. et al: *Phase II trial of sora-fenib in advanced thyroid cancer.* J Clin Oncol 2008; 26:4714-4719.
20. Cohen, EEW. Et al: *Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer.* J Clin Oncol 2008; 26:6025.
21. Wells, SA: et al: *Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase II trial.* J Clin Oncol 2007; 25:6018.
22. Pennell, NA. et al: *A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer.* Thyroid 2008; 18:317-323.
23. Van Crujisen, H.; van der Veldt, A.; Hoekman, K.: *Tyrosine kinase inhibitors of VEGF receptors: clinical issues and remaining questions.* Front Biosci. 2009 Jan 1;14:2248-68.
24. Kloos, R. et al: *Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association.* Thyroid 2009; 19:565-612.
25. Cooper, D. et al: *Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* Thyroid 2009; 19:1-48.



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DA SPEDM

ANO 2009

Caro associada/o da SPEDM:

A Direcção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo cumpre o dever estatutário de apresentar o relatório de actividades relativo ao ano 2009. Será apresentado, discutido e votado na próxima Assembleia Geral da SPEDM a realizar no dia 29 de Janeiro de 2009 às 18:30 horas no decurso do XI Congresso Português de Endocrinologia.

1. REUNIÕES DA DIRECÇÃO DA SPEDM

A Direcção reuniu com regularidade, realizando com a comparência da totalidade ou da maioria dos seus membros, 7 reuniões durante o ano de 2009. Durante o ano foram feitos contactos quase quotidianos entre os membros da Direcção, o Secretário Geral e o Tesoureiro que também se deslocaram várias vezes à sede para resolver assuntos do interesse da SPEDM.

2. SÓCIOS E SEDE

Temos actualmente 439 sócios dos quais 13 são sócios honorários.

Foram admitidos 25 novos sócios em 2009.

Faleceram 2 (Maria Vítor Campos e Luis Gonzaga Pina Marques). Nesta matéria cumpre também informar os sócios do falecimento do Sr. Rui Anselmo, secretário da SPEDM durante muitos anos e a quem a SPEDM ficou a dever muito do que hoje é.

Pediram demissão 6 sócios

Têm quotas em atraso (anteriores a 2009) 94 sócios

Como tem sido referido em relatórios anteriores, o facto de termos uma sede com secretariado permanente é de grande importância no funcionamento da Direcção e na organização da SPEDM. Dispomos de instalações amplas que, talvez por não serem suficientemente conhecidas, têm sido pouco aproveitadas pelos sócios e/ou grupos de estudo para efectuar reuniões de trabalho.

3. X CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA, 60ª REUNIÃO ANUAL DA SPEDM, VILAMOURA, 22-25 DE JANEIRO DE 2009

Realizámos no Centro de Congressos do Hotel Tivoli Marina, o X Congresso Português de Endocrinologia e a 60ª Reunião Anual da SPEDM. Tivemos 509 inscritos e foram apresentados 37 comunicações orais e 106 cartazes. Foi feito um grande esforço para que a sua realização fosse um êxito, assente num programa científico aliciente. A realização do 1º Simpósio SPEDM/ETA (Sociedade Europeia de Tiróide) deu continuidade à tradição de realizar reuniões conjuntas com outras sociedades tendo como objectivo partilhar experiências e desenvolver contactos pessoais com colegas de grande prestígio na endocrinologia. Houve seis sessões para apresentação de comunicações livres, quatro conferências com temas da actualidade, quatro simpósios, seis encontros com o especialista, um jantar/debate, um *Hot Topic*, uma sessão de discussão de cartazes. Realizou-se a Assembleia Geral eleitoral da SPEDM onde foram eleitos os novos corpos sociais. A tomada de posse teve lugar durante a sessão de encerramento. Realizou-se também a Assembleia do Colégio de Endocrinologia da Ordem dos Médicos.

Para o êxito da reunião muito contribuiu o esforço e trabalho dos colegas da Comissão Organizadora. Para estes colegas propomos a aprovação de um voto de louvor.

Foram atribuídos os seguintes prémios:

1º PRÉMIO INVESTIGAÇÃO BÁSICA

UNRAVELLING THE MELANOCORTIN 5 RECEPTOR SIGNALLING PATHWAY

Adriana R Rodrigues, Duarte Pignatelli, Henrique Almeida e Alexandra M Gouveia

1º PRÉMIO CASUÍSTICA EX-AEQUO

■ PREVALÊNCIA DE MICROCARCINOMA PAPILAR DA TIROIDE DURANTE UM PERÍODO DE 12 ANOS NO HOSPITAL SÃO JOÃO

E.Rodrigues, A.Sousa, L.Matos-Lima, T.Pimenta, P.Sá-Couto, A.Pimenta, J.L. Medina

■ PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA E DE OSTEOPOROSE NUMA AMOSTRA NÃO ALEATÓRIA DE ADULTOS PORTUGUESES

Domingos Araújo, Fátima Borges, Fernando Almeida, Lúcia Costa, Raquel Lucas, Henrique Barros

1º PRÉMIO INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

IGF-1 E MASSAS MAGRA E ÓSSEA EM ADULTOS

Mário Rui Mascarenhas, Iara Rodrigues, Maria Raquel Carvalho, Joana Ferreira, José Camolas, João Vieira, António Gomes, Dilar Duarte, David Santos Pinto, Manuel Bicho, Isabel Carmo.

e 1 Menção Honrosa

RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO PORMETS

Luís Raposo, Ana Cristina Santos

4. XI CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA, 61ª REUNIÃO ANUAL DA SPEDM, ESPINHO, 28-31 DE JANEIRO DE 2010

Vamos realizar em Janeiro de 2010 o XI Congresso Português de Endocrinologia e a 61ª Reunião Anual da SPEDM. Pretendemos com este Congresso reunir todos os endocrinologistas portugueses mas também colegas de outras especialidades com as quais temos maior proximidade em equipas terapêuticas. Servirá também para uma maior afirmação da endocrinologia.

O programa, da responsabilidade da Direcção da SPEDM, foi cuidadosamente elabora-

do, procurando desenvolver áreas da patologia endócrina há algum tempo afastadas da discussão no Congresso «Carcinoma da supra-renal», da «Hiperfunção das Paratiroideias», a «Prolactina revisitada», da «Disfunção erétil como marcador precoce de doença cardiovascular», da «Terapêutica com hormona de crescimento: qual a realidade em 2010?», «A década da obesidade: novos dados no tratamento», «Dos consensos na acromegalia, às novas perspectivas terapêuticas», entre outros.

Pensamos que o programa, pela sua actualidade, terá muitos pontos de interesse para todos os endocrinologistas. Os conferencistas estrangeiros e nacionais convidados e todos os intervenientes nos simpósios ou encontros com o especialista foram seleccionados de acordo com critérios de experiência, saber e investigação realizada na área respectiva. A realização do 2º Simpósio SPEDM/AACE dá continuidade a tradição de realizar reuniões conjuntas com outras sociedades tendo como objectivo partilhar experiências e desenvolver contactos pessoais com colegas de grande prestígio na endocrinologia.

Fazem parte do programa oito sessões para apresentação das comunicações livres, seis conferências com temas de grande actualidade, três simpósios, cinco encontros com o especialista, dois jantares/debate e um almoço/debate, um *Hot Topic* «Contracepção: um problema feminino, masculino e do casal – o que há de novo?», e uma sessão de visita e discussão dos cartazes.

Foram recebidos 127 trabalhos dos quais 2 foram recusados, 54 serão apresentados como comunicações orais e 71 sob a forma de cartazes. Também reservámos tempo para a realização das Assembleias Gerais da SPEDM e do Colégio de Endocrinologia da Ordem dos Médicos.

Devemos salientar a participação da Indústria Farmacêutica sem a qual não seria possível a realização deste Congresso.

À Comissão Organizadora Local queremos manifestar o nosso agradecimento pelo trabalho desenvolvido.

5. GRUPOS DE ESTUDO DA SPEDM

Tem a SPEDM 11 Grupos de Estudo: Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal, Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina, Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus, Grupo de Estudos de Dislipidemia, Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez, Grupo de Estudos da Insulino-Resistência, Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas, Grupo de Estudos da Tiróide, Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise, e o recém-criado Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos.

A actividade dos grupos de estudo é muito importante para a nossa Sociedade continuando a existir uma grande heterogeneidade relativamente a actividade desenvolvida. Há grupos de estudo com grande actividade enquanto outros, ao não desenvolverem actividades significativas, irão obrigar a uma reformulação ou suspensão.

De salientar a conclusão do estudo PORMETS, uma iniciativa do GEIR sobre a prevalência da Síndrome metabólica em Portugal cuja apresentação dos resultados decorrerá no XI Congresso da SPEDM e contará com a presença do Exmo. Director Geral de Saúde.

Continuam os Grupos de Estudo a dispor até 5000 euros/ano para suporte das suas actividades. Para além disso a Direcção tem vindo a debater um regulamento, que está em fase final de apreciação para a atribuição de uma Bolsa anual a partir de 2011, para apoiar um projecto de investigação que pode ser de básica ou clínica e terá de ser realizado em Portugal por grupo de investigação que inclua, pelo menos, um Sócio Efectivo da SPEDM, quer seja Endocrinologista ou interno de Endocrinologia, com as quotas regularizadas. O trabalho deverá ser publicado em revista médica estrangeira arbitrada com factor de impacto ≥ 2 .

6. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

O Dr. Daniel Carvalho Braga pediu a sua substituição como editor, por ter cumprido o prazo previsto do mandato e renovamos o agradecimento pela dedicação e competência que sempre revelou. A Prof. Helena Cardoso aceitou com entusiasmo desempenhar esta função e tem revelado grande empenho no crescimento deste projecto. A revista manteve uma periodicidade semestral (apesar de ter ocorrido o encerramento da empresa que fazia a produção) e assim conseguimos assegurar este objectivo principal, para que venha a ser indexada no Index Medicus. A indexação já foi conseguida a nível nacional e latino-americano (Latindex). Houve um novo acordo editorial e alguma renovação dos quadros redactoriais e científicos tendo como objectivo principal a indexação e o alargamento do número de leitores.

Estes objectivos só serão atingidos se contarmos com a colaboração activa dos sócios da SPEDM, interessando-se pelo sucesso da revista e contribuindo com artigos originais, artigos de revisão e casos clínicos.

O mesmo se pode dizer sobre os conteúdos do site da SPEDM. A sua renovação e diversidade têm estado aquém do desejado, uma vez que só no último mês temos recebido contribuições de um associado, para além do secretário-geral. Temos procurado envolver o corpo redactorial da revista nesta tarefa, e esperamos obter a sua adesão em breve. Ponderamos ainda outras soluções para implementar a programada *Newsletter*, que tarda em arrancar por falta de disponibilidade dos colegas até agora contactados. Assim tivemos apenas 137 556 acessos à página no ano de 2009, um decréscimo de 30 000 relativamente a 2008. Para esta descida podem ter contribuído a criação do site do GEIR (o GET já tem o seu site há alguns anos) e a mudança do prestador de acesso. Há a referir uma certa sazonalidade, sendo Outubro e Novembro os meses com mais acessos, enquanto em Março, Abril e Agosto os acessos diminuem para cerca de metade.

7. ACESSO A UMA BIBLIOTECA VIRTUAL DE TODA AS REVISTAS MÉDICAS

Durante o corrente ano a Direcção trabalhou no sentido de concretizar este ponto do programa com que foi eleita. Podemos anunciar que tal vai ser possível de imediato graças à concessão de um patrocínio pelos Laboratórios Takeda que possibilitará o acesso a toda a informação on-line através dos serviços de uma empresa especializada – a INFOCIÊNCIA. Trata-se de disponibilizar, com assinatura pela SPEDM, o acesso a uma Biblioteca virtual de toda as revistas médicas em texto integral, de forma a permitir um acesso mais facilitado aos sócios interessados (que também irão suportar uma parte menor dos custos anuais), a informação científica actualizada e completa. No 1º ano do projecto iremos disponibilizar este serviço aos primeiros 50 sócios a inscreverem-se.

8. BOLSAS DE ESTUDO

Bolsa de Estudo SPEDM/ABBOTT 2008 – Investigação em Obesidade - 15 000 €

1º Lugar

MODULAÇÃO DA EXPRESSÃO DOS MICRORNA-143 E-155 NA OBESIDADE. NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O SÍNDROME METABÓLICO, cujos autores são Roberto Roncon Albuquerque, André Lourenço, Raquel Martins, Francisco Vasques, Nádía Gonçalves, Pedro Von Haffe e Adelino Moreira.

2º Lugar

O NEUROPEPTÍDEO Y COMO UM ALVO PROMISSOR NA REGULAÇÃO DO TECIDO ADIPOSITO, cujos autores são Cláudia Cavadas, Joana Rosmaninho Salgado, Magda Santana.

9. BOLSAS DE ESTÁGIO E BOLSAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS NO ESTRANGEIRO

Foram aprovados pela anterior Direcção os regulamentos de Bolsas de Estágio, destinadas a apoiar financeiramente estágios de formação/diferenciação profissional ou de investigação científica e de Bolsas para apresentação de trabalhos científicos no estrangeiro. Neste ano clarificámos o regulamento e foram atribuídas 3 Bolsas de Estágio no valor de 8000 € e 3 Bolsas para Apresentação de trabalhos no valor de 4668,62 €.

10. A RESPONSABILIDADE E A INTERVENÇÃO SOCIAL DA SPEDM

Alguns dos cartazes criados no âmbito da “Endocrinologia em Movimento!”, têm sido utilizados como mensagem inicial aos cibernautas que acedem à página da SPEDM. Continuamos a receber pedidos de envio destes materiais com testemunhos da sua utilidade e actualidade.

Entretanto celebrámos protocolos de parceria com a RTP2 para o programa Sociedade Civil, onde já interviemos em 4 debates. As audiências são variáveis mas andam pelos 4% do *share*. Outra parceria para que fomos convidados a integrar foi promovida pelo Alto Comissariado da Saúde convidando-nos a colaborar no desenvolvimento de materiais de vídeo para serem mostrados nas salas de espera dos serviços públicos de saúde. Neste ano apenas arrancou de forma experimental na região do Algarve. Os folhetos da “Endocrinologia em movimento!” foram considerados um bom ponto de partida para este fim.

No dia 29 de Novembro de 2009, a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) completou 60 anos de existência. “Aquela que começou por ser uma sociedade médica e científica em torno de especialistas nas doenças do foro endócrino, é hoje uma das sociedades científicas mais importantes do país, fruto da prevalência crescente das doenças geridas diariamente pelos endocrinologistas: diabetes, obesidade, bulimia, anorexia, disfunções da tiróide, doenças raras, entre outras tantas patologias”, lia-se no *press-release* distribuído à comunicação social. As iniciativas, desenvolvidas com a colaboração da JASFARMA e suportadas pela indústria farmacêutica envolveram diversas intervenções na imprensa escrita com um suplemento no Jornal Expresso, brochuras distribuídas nas grandes superfícies e uma revista para os sócios e sociedades afins. Também foram realizadas intervenções na RTP1 da Presidente, do actual secretário-geral e do seu antecessor, sobre temas da especialidade com largo impacto social, como a obesidade, a diabetes focando sobretudo aspectos relativos à sua prevenção.

11. PARTICIPAÇÃO DA DIRECÇÃO EM ACTIVIDADES INSTITUCIONAIS NACIONAIS (11)

1. A Prof^ª Manuela Carvalheiro representou a SPEDM no II Fórum Nacional de Saúde que teve lugar de 10 a 11 de Fevereiro de 2009 na FIL;
2. O Prof. José Luis Medina representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro no 3º Congresso Português de Hipertensão, que teve lugar no Tivoli Marinotel, de 12 a 15 de Fevereiro de 2009.
3. O Dr. João Sequeira Duarte representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro na reunião promovida pela Novo Nordisk no âmbito do projecto Changing Diabetes Bus no dia 12 de Março às 18h em Lisboa.
4. O Dr. João Sequeira Duarte representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro na Conferência APIFARMA 2009 “A inovação ao serviço da saúde e do doente” que teve lugar dia 16 de Março no CCL.

5. O Dr. João Sequeira Duarte representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro na apresentação do “ Estudo de prevalência da Diabetes em Portugal” dia 24 de Março em Lisboa.
6. O Dr. João Sequeira Duarte representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro na reunião para discussão do projecto IPTV, dia 27 de Março no Alto Comissariado da Saúde.
7. O Dr. Eduardo Vinha representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro no 8º Congresso de Nutrição e Alimentação, dias 28 e 29 de Maio no Porto.
8. A Prof^ª Manuela Carvalheiro representou a SPEDM no 34º Congresso Europeu de Tiróide, de 5 a 9 de Setembro de 2009 em Lisboa.
9. O Dr. João Sequeira Duarte representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro na Abertura do Congresso Português de Dietética e Nutrição dias 25 e 26 de Setembro de 2009 em Lisboa.
10. A Dra. Maria Carlos Pereira representou a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro no 11th Annual Symposium of the Portuguese Heart Foundation , dia 21 de Novembro de 2009 em Lisboa.
11. A Prof^ª Manuela Carvalheiro representou a SPEDM no 8º Simpósio Nacional de Tumores Neuro Endócrinos e 8º Curso “Aspectos práticos da diabetes mellitus” que teve lugar dias 27 e 28 de Fevereiro de 2009, Hotel Solverde.

12. PARTICIPAÇÃO DA DIRECÇÃO EM REUNIÕES INTERNACIONAIS

O Dr. João Sequeira Duarte e a Sra. Prof^ª Manuela Carvalheiro estiveram presentes na Assembleia Geral da ESE e no encontro da Direcção da ESE com as Sociedades Nacionais. Neste encontro tomou-se conhecimento da disponibilidade da ESE para participar sem custos nos Congressos das Sociedades Nacionais e desde logo fizemos os contactos para a sua concretização, já no presente congresso.

A Direcção também foi convidada a participar na elaboração de parte do programa do 52º Congresso da Sociedade Espanhola de Endocrinologia. Por se realizar perto da fronteira (em Salamanca) esperamos contar com uma significativa participação de Endocrinologistas portugueses de 26 a 28 de Maio de 2010.

A Prof^ª Manuela Carvalheiro e o anterior Presidente da SPEDM têm estado envolvidos na programação do *Mediterranean Endocrine Day* a realizar durante o Congresso anual da Hellenic Endocrine Society em 2010.

13. PATROCÍNIO DA SPEDM A REUNIÕES CIENTÍFICAS (19)

1. 8º Simpósio Nacional de Tumores Neuro Endócrinos e 8º Curso “Aspectos práticos da diabetes mellitus” que teve lugar dias 27 e 28 de Fevereiro de 2009, Hotel Solverde
2. VI Curso Pós-Graduado Endocrinologia Clínica – A Endocrinologia em Casos Clínicos, 16 a 18 de Abril de 2009
3. Iniciativa Changing Diabetes® Bus
4. 10º Congresso da Federação Europeia de Sexologia “Sexologia, Presente e Futuro: celebrando um século da ciência multidisciplinar da sexualidade”, Porto, 9 a 13 de Maio, 2009
5. 3ºas Jornadas de Endocrinologia e Diabetes, 14 e 15 Maio de 2009
6. 5º Congresso Nacional de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 11º Simpósio Internacional de Cirurgia da Madeira, 27 a 30 Maio de 2009, Funchal
7. 7º Curso Pós-Graduado Endocrinologia Clínica. A Endocrinologia em casos Clínicos, 6 e 7 de Junho de 2009, Hotel Vila Galé, Vilamoura
8. I Jornadas Nortenhas de Diabetologia Prática em Medicina Familiar, 26 e 27 Junho 2009, Hotel Solverde, Chaves
9. 34º Congresso Europeu de Tiróide, de 5 a 9 de Setembro de 2009 em Lisboa
10. 3º Fórum de Discussão sobre Diabetes Tipo 2 em Portugal, 10 de Outubro de 2009
11. VII Jornadas de Endocrinologia e Diabetes, 15 e 16 de Outubro de 2009, Hotel do Mar, Sesimbra

12. XI Congresso de Endocrinologia e Nutrição dos Açores, XII Jornadas de Diabetologia e III Simpósio Satélite, Açores, 27 a 30 de Outubro
13. International Meeting on Endocrinology, Diabetes and Metabolism- 30 de Outubro de 2009
14. XV Jornadas de Endocrinologia e Diabetologia de Coimbra, X Simpósio de Endocrinologia e Diabetes na Gravidez, 2º Curso Prático de Insulinoterapia Intensiva na Diabetes Tipo 1 e 1º Curso Prático de Insulinoterapia Intensiva na Diabetes Tipo 2 e IV Curso Prático de Diabetes para Enfermeiros, 4 a 7 de Novembro de 2009, centro de Congressos dos HUC
15. 10as Jornadas de Endocrinologia do Minho, Braga, 6 e 7 de Novembro de 2009
16. 8º Curso Pós-Graduado Endocrinologia Clínica. A Endocrinologia em casos clínicos, 28 e 29 de Novembro, Leiria
17. 9º Curso Pós-Graduado Endocrinologia Clínica, 18 e 20 de Fevereiro de 2010, Lisboa
18. XVI Curso Pós-graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo - 25 a 27 de Fevereiro de 2010
19. 1ª Reunião Temática de Endocrinologia do IPOFG Porto- Tumores Neuroendócrinos do Tubo digestivo, 20 de Março de 2010, Porto

Pela Direcção

Presidente

Manuela Carvalheiro

Secretário-geral

João Sequeira Duarte



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DOS GRUPOS DE ESTUDO DA SPEDM

ANO 2009

Grupo de estudo dos tumores da supra-renal



O ano de 2009 foi realmente o de início de actividades do GET-SR. Foram realizadas três reuniões (Janeiro, Maio e Setembro) tendo sido muito activa e entusiasta a participação dos colegas que o constituem, quer na colaboração para a realização de trabalho conjunto, quer na apresentação de comunicações sobre vários aspectos do tema escolhido para início das nossas actividades: o carcinoma da supra-renal.

Foi com muito gosto que tivemos vários pedidos de inclusão no Grupo, pelo que actualmente contamos com a participação de:

Isabel Paiva (Coordenadora)
Ana Paula Marques (Secretária)
Inês Sapinho (Secretária)

Alexandra Vieira
Anabela Martins
Ana Paula Barbosa
Carla Baptista
Duarte Pignatelli
Fernando Rodrigues
Filipa Lopes
Hélder Simões
Helena Cardoso
Isabel Torres
Jacinta Santos
Joana Couto
Luísa Cortez
Margarida Bastos
Mariana Martinho
Maria Lopes Pereira
Maria Ramires Pereira
Paula Mendes
Rui César
Selma Souto
Teresa Martins

A primeira reunião teve lugar em Vilamoura, no dia 24 de Janeiro de 2009, aproveitando o decorrer do X Congresso Português de Endocrinologia. Nessa data foi acordada a sigla do Grupo e pedidas sugestões para o logotipo. Foi decidido iniciar o levantamento da casuística nacional dos carcinomas da supra-renal, tendo como objecti-

vo a sua apresentação durante o Congresso de Endocrinologia do próximo ano.

A segunda Reunião decorreu no Serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, em 16 de Maio.

Dada a proximidade do European Congress of Endocrinology, e tendo havido vários elementos do Grupo que tiveram a possibilidade de se deslocar a este Congresso e de assistir a várias sessões dedicadas ao "Carcinoma da Supra-renal", foram apresentadas e discutidas as notas lá recolhidas. Da discussão gerada, verificou-se a importância de utilização dos critérios de Weiss no estudo anatomo-patológico das peças operatórias, tendo sido considerada a necessidade de serem feitas diligências em cada centro para a sua implementação. Foi apresentada pela Coordenadora a súmula dos dados disponíveis referentes aos carcinomas da supra-renal diagnosticados e seguidos pelos vários colegas. Em seguida foram feitas duas apresentações de casuísticas parcelares: a do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC-EPE, pela Dr^a Alexandra Vieira, e a do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Hospital Egas Moniz, pelo Dr Hélder Simões. Este colega apresentou também um trabalho de revisão com o título "Aspectos fundamentais do carcinoma da supra-renal" (os diapositivos utilizados para esta apresentação foram posteriormente enviados por e-mail a todos os elementos do Grupo).

No final da reunião, o Prof. Duarte Pignatelli propôs-se preparar uma apresentação, baseada na sua experiência decorrente de trabalho no IPTIMUP, sobre o estudo anatomo-patológico destes tumores.

Este tema ficou agendado para a reunião seguinte (Setembro).

Em resposta ao pedido da comissão organizadora do Congresso Nacional de Endocrinologia de sugestões de temas a integrar o respectivo programa científico, foi elaborada a proposta de realização de uma "Mesa Redonda" sobre "Carcinoma da supra-renal", posteriormente enviada à Direcção da SPEDM.

A 3ª reunião decorreu na sede da SPEDM, em Lisboa, no dia 5 de Setembro.

Na sua Ordem de trabalhos constou a comunicação do Prof. Duarte Pignatelli sobre as mais recentes metodologias de estudo anatomo-patológico (particularmente relacionadas com os critérios de Weiss) e molecular (receptores e péptidos) em realização na Europa, tendo sido aventada a hipótese de procurar integrar algum dos grupos europeus de estudo desta patologia.

Foi também debatido o interesse de estabelecer um protocolo comum nacional de estudo destes doentes, estabelecendo uma “ficha” de recolha de dados e procurando viabilizar de recolha de amostras de sangue e de tecido tumoral, para estudo centralizado (histoquímica e genética) no IPATIMUP (aproveitando as técnicas já montadas neste instituto).

O Prof. Pignatelli ficou encarregado de realizar uma proposta para este protocolo comum, a apresentar na próxima reunião.

Foi também resolvido iniciar diligências para construir uma base de dados nacional, tendo a Coordenadora sido mandatada para procurar informação em relação aos procedimentos necessários, nomeadamente no que refere à autorização da Comissão Nacional de Protecção de Dados.

Por fim, a Coordenadora fez a apresentação dos dados da casuística nacional já recolhidos, resultantes da participação dos seguintes centros:

H.U.C., IPO-Porto, H.Pedro Hispano, H.Egas Moniz, IPO-Lisboa, H.Curry Cabral, IPO-Coimbra, H.S. Marcos e H.Fernando Fonseca, e referentes a 50 doentes.

Foram discutidos vários aspectos clínicos e apreciadas algumas debilidades nas recolhas dos dados, tendo sido resolvido fazer as respectivas correcções de modo a viabilizar a sua apresentação no próximo Congresso Nacional (Janeiro 2010).

Foi estabelecida a data de 1 de Novembro como prazo limite para envio dos dados corrigidos, e eventualmente de alguns novos recolhidos.

A próxima reunião do GET-SR ficou programada para Janeiro de 2010, no decurso do Congresso Nacional de Endocrinologia, devendo ser entretanto definidas a data, hora e local da sua realização.

A Coordenadora do Secretariado, em nome do GET-SR, agradece à Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE, Prof. Doutora Manuela Carvalheiro, a cedência da sala para a reunião de Maio, e à Direcção da SPEDM a cedência das instalações da sede da Sociedade, para a reunião de Setembro.

Gostaríamos de manifestar um agradecimento muito particular à Secretária da SPEDM, D. Sónia Carapinha, pela simpatia e gentileza do acolhimento, nesta última ocasião.

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da S.P.E.D.M.

O ano de 2009 mobilizou os vários elementos do Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus para a edição de um manual sobre diabetes mellitus.

Este manual é constituído por 36 capítulos que abordam vários dos aspectos da doença e que foram escritos pelos elementos do grupo de estudos e pela presidente da nossa sociedade:

- “Epidemiologia da diabetes mellitus” – Dr. Luís Gardete Correia
- “Diagnóstico e classificação da diabetes mellitus” – Dr. Serafim Rosas
- “Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1” – Dra. Joana Costa
- “Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2” – Dra. Joana Guimarães
- “Pré-diabetes” – Dr. João Jácome de Castro e Dra. Mafalda Marcelino
- “Papel da orientação alimentar na terapêutica da diabetes mellitus” – Dra. Luísa Barros
- “Papel do exercício físico na terapêutica da diabetes mellitus” – Dr. Rui César
- “Esquemas de insulino-terapia aplicados à terapêutica da diabetes mellitus tipo 1” – Dra. Joana Costa
- “Terapêutica com sistemas de perfusão contínua de insulina” – Dr. Miguel Melo
- “Terapêutica com metformina” – Dra. M^a do Carmo Cruz
- “Terapêutica com sulfonilureias” – Dra. Isabel Torres
- “Terapêutica com meglitinidas” – Dr. Daniel Carvalho Braga
- “Terapêutica com tiazolidinedionas” – Dr. Daniel Carvalho Braga e Dra. Selma Souto
- “Terapêutica com acarbose” – Dr. João Jácome de Castro e Dra. Mafalda Marcelino

- “Terapêutica com inibidores da dipeptidil-peptidase IV” – Dr. José Silva Nunes
- “Terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2” – Dra. Paula Mendes
- “Novos agentes para a terapêutica da diabetes mellitus” – Dr. Pedro Carneiro de Melo
- “Transplante de pâncreas e transplante de ilhéus pancreáticos” – Dra. Selma Souto e Dr. Daniel Carvalho Braga
- “Estratégias para a optimização do controlo metabólico” – Dr. Pedro Carneiro de Melo
- “Papel da monitorização da glicemia capilar” – Dr. Silvestre Abreu
- “Papel da monitorização contínua da glicemia” – Dra. Luísa Barros
- “Educação terapêutica do doente com diabetes mellitus” – Dr. José Manuel Boavida
- “Complicações agudas da diabetes mellitus” – Dra. Catarina Saraiva
- “Retinopatia diabética” – Dra. Selma Souto
- “Nefropatia diabética” – Dra. Léone Duarte
- “Neuropatia diabética” – Dra. Paula Freitas e Dra. M^a João Matos
- “O pé no doente com diabetes mellitus” – Dr. Rui Carvalho e Dr. Daniel Vaz
- “Diabetes mellitus e doença coronária” – Dra. Joana Vilaverde
- “Diabetes mellitus e hipertensão arterial” – Dra. Léone Duarte
- “Diabetes mellitus e dislipidemia” – Dr. João Conceição
- “Diabetes mellitus e obesidade” – Dr. José Silva Nunes
- “Diabetes mellitus e disfunção sexual” – Dra. Teresa Dias e Dra. M^a Raquel Carvalho
- “Diabetes mellitus e gravidez” – Dra. Lídia Pereira Monteiro
- “Diabetes mellitus na infância e adolescência” – Dra. Luísa Raimundo
- “Diabetes mellitus e infecção VIH” – Dra. Paula Freitas e Dra. M^a João Matos
- “Diabetes mellitus: passado, presente e futuro” – Prof^a Dra. Manuela Carvalheiro

Cada um dos 27 autores, além de escrever o(s) seu(s) capítulo(s), tiveram a responsabilidade de rever alguns dos capítulos dos restantes co-autores. Embora a sua edição estivesse prevista para 2009, devido a contratempos de vária ordem, o manual só será editado no primeiro trimestre de 2010. Organização conjunta do Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da SPEDM com a Sociedade

Portuguesa de Diabetologia (SPD), realizou-se a reunião de Outono “Os desafios da diabetes”. Esta reunião, patrocinada pelas Casas Farmacêuticas Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, decorreu durante a manhã e tarde do dia 10 de Outubro de 2009, no Hotel Sana Lisboa e contou com cerca de 100 participantes.

Assistimos à apresentação de várias apresentações de palestrantes nacionais:

- “Prevalência da diabetes em Portugal” pelo Dr. Luís Gardete Correia (APDP),
- “Impacto Sócio-económico da Diabetes em Portugal” pelo Dr. Luís Pinheiro (Faculdade de Farmácia de Lisboa),
- “Necessidades Médicas Não Satisfeitas” pelo Prof. Dr. João Filipe Raposo (APDP),
- “Algoritmo de acção terapêutica: há consenso?” pelo Dr. Rui Duarte (APDP),
- “Complicações cardiovasculares da diabetes” pelo Dr. Pedro Matos (APDP),
- “Complicações renais da diabetes” pelo Prof. Dr. Fernando Nolasco (Hospital de Curry Cabral),
- “Pé diabético” pelo Dr. Rui Carvalho (Hospital de Santo António).

Houve, ainda, a possibilidade de assistir às palestras de três convidados estrangeiros:

- Dr. Mark Evans, do Llandough Hospital (Reino Unido) com a palestra intitulada “Importância e Necessidade para o Controlo Quantitativo da Glicemia”;
- Prof. Dr. Antonio Ceriello, da Universidade de Udine (Itália) com a palestra intitulada “Importância e Necessidade para o Controlo Qualitativo da Glicemia”;
- Dr. Andrew Krentz, do Southampton General Hospital (Reino Unido) com a palestra intitulada “Inibidores da DPPIV - uma nova classe terapêutica. Que papel no tratamento da diabetes?”;

Estas várias palestras foram moderadas por um conjunto variado de eminentes colegas nacionais ligados ao Grupo de Estudos ou à SPD.

O Coordenador do Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da S.P.E.D.M.

José Silva Nunes
Lisboa, 2009.12.15

Grupo de Estudo da Insulino- Resistência (GEIR)

Durante o ano de 2009 foram prosseguidas as actividades do grupo já em curso em anos anteriores, com destaque para a conclusão do Estudo PORMETS de prevalência da síndrome metabólica em Portugal, manutenção do site do GEIR e revisão do Manual de Insulino-Resistência.

A recolha de dados do Estudo PORMETS foi finalizada em Agosto de 2009. Os resultados finais deste Estudo que resulta de uma parceria do GEIR com o Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto serão apresentados no decurso da próxima Reunião Anual da SPEDM, no dia 28 de Janeiro de 2010.

Ao longo do ano de 2009 foi efectuada a manutenção do site do GEIR (www.spedm-geir.com) onde se encontra disponível uma cópia da 3ª edição do Manual de Insulino-Resistência e os resultados preliminares do Estudo PORMETS.

O Manual de Insulino-Resistência, editado pela Prof. Dra. Helena Cardoso e que conta com a participação de vários elementos do GEIR na sua redacção encontra-se actualmente na sua 3ª Edição. Está em curso uma revisão do Manual prevendo-se a inclusão de novos capítulos.

Vários membros do GEIR participaram na Reunião Anual do "European Group of the Insulin Resistance" (EGIR), a que pertencem. Esta Reunião de 2009 decorreu em Lisboa, Portugal.

Realizou-se em 19 de Novembro de 2009, na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra uma Reunião de Outono do GEIR cuja organização foi da responsabilidade do Prof. Dr. John G. Jones do Centro de Neurociências da Universidade de Coimbra. Foram convidados vários oradores de várias áreas da investigação médica ligados à Universidade de Coimbra e à Universidade Nova de Lisboa. Foram abordados os seguintes temas em relação com o fenómeno da insulino-resistência: quantificação dos efeitos metabólicos, regulação da insulina, aterogenese, função mitocondrial hepática, agentes inflamatórios e moduladores alimentares.

O Programa da Reunião de Outono do GEIR foi o seguinte:

- | | |
|-------------|--|
| 9:15-9:45 | Welcome and Introduction; Metabolic fluxes that define Hepatic Insulin Resistance (John G. Jones) |
| 9:45-10:00 | "Glycogen and lipid kinetics in spontaneously feeding rats" (Ana Francisca Soares) |
| 10:15-10:45 | "Mitochondrial Fitness in Diabetes" (Carlos Palmeira) |
| 10:45-11:00 | "Hyperglycemia in HepG2 cells: Glycolysis, Pentose Phosphate pathway and Hexosamine's pathway intertalk" (João Teodoro) |
| 11:00-11:30 | "Insulin Resistance and Nutritional State" (Ricardo Afonso) |
| 11:30-11:45 | "Mediators of Postprandial Insulin Resistance" (Ana Fernandes) |
| 11:45-12:15 | "Effects of a DPP-4 inhibitor on cardiometabolic risk factors in an animal model of type 2 diabetes" (Edite Teixeira de Lemos) |
| 12:15-14:15 | Lunch |
| 14:15-14:45 | "Signal Transduction and Insulin Resistance" (Eugenia Carvalho) |
| 14:45-15:00 | "Effects of Immunosuppressive Agents on Glucose Transport" (Alice Melao) |
| 15:00-15:15 | "Inflammation and Wound Healing in Diabetes" (Ana Tellechea) |
| 15:15-15:45 | "Effects of oral antidiabetic agents on vascular endothelial function in animal models of type 2 diabetes" (Cristina Sena) |
| 15:45-16:00 | "Inflammation and insulin resistance under different dietary regimens: high fat and dietary restriction" (Paulo Matafome) |
| 16:00-16:30 | "Gestational Diabetes and Extreme Insulin resistance – a Case Report" (Sandra Paiva) |
| 16.30-17:00 | "Obesity and Cancer" (Raquel Seiça) |
| 17:00-18:30 | Discussion and beer (at the Mathematics Bar) |

Luis Raposo
(coordenador do GEIR)

Grupo Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da SPEDM

No decurso de final de Março de 2009 efectuaram-se eleições no Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da SPEDM, tendo sido eleito Coordenador o Prof. Dr. Mário Rui Mascarenhas e secretárias, a Sr^a. Dr^a. Ana Paula Barbosa e a Sr^a. Dr^a. Paula Freitas, tendo sido a Sr^a. Dr^a. Isabel Torres nomeada adjunta.

Reuniões do Grupo

Os membros do GODOM reuniram-se diversas vezes, nomeadamente em Fevereiro, Março, Junho e Setembro de 2009, em locais cujos custos foram subsidiados integralmente pela Indústria Farmacêutica, com o apoio exclusivo dos Laboratórios Servier. Nas Reuniões compareceram os vários membros do grupo ou seus representantes.

Projectos de Trabalho

1. **"Estudo da Prevalência de Deficiência de Vitamina D na População Portuguesa":** Ficou decidido tentar obter-se patrocínios da Indústria Farmacêutica (parcial e/ou total) e de se concorrer a bolsas de investigação do "Alto Comissariado para a Saúde", da "Fundação Ciência e Tecnologia" e da "Fundação Gulbenkian" para a realização do Estudo. Foi também avaliada a possibilidade de se utilizar a verba anual para os grupos de estudo disponibilizada pela SPEDM e que é de 5.000 euros.
2. **"Curso de Densitometria bifotónica":** que foi efectuado em Junho de 2009, exclusivamente dirigido aos membros do GODOM.

3. **"Elaboração de Atlas de Diapositivos":** para participação dos elementos do GODOM em Reuniões dos Centros de Saúde, tendo-se sugerido apresentar os temas de osteoporose em Centros de Saúde do país, numa só linguagem. Para tal foi decidido elaborar um "kit" de slides sobre os temas a abordar e que será apresentado na próxima reunião do grupo.

Reunião do GODOM alargado a todos os membros da SPEDM

Conforme comunicado à direcção da SPEDM, o GODOM pretende organizar uma Reunião Científica, com a finalidade de análise da problemática da osteoporose no país, da osteoporose secundária e ainda da nova terapêutica com PTH e novas formas de tratamento da osteoporose.

Apresentação do "kit" de diapositivos da osteoporose

Apresentação deste conjunto de diapositivos, da autoria de:

- Introdução e Definição: Mário Mascarenhas
- Epidemiologia da osteoporose e complicações: Mário Mascarenhas
- Custos da osteoporose: Mario Mascarenhas
- Riscos para osteoporose: Paula Freitas
- Diagnóstico: Luís Raposo
- Osteoporose secundária: Ana Paula Barbosa
- Medidas preventivas: Filipa Lopes
- Terapêutica: Isabel Torres e Ema Nobre
- Seguimento: Paula Bogalho

Grupo de Estudos da Tiróide Relatório Anual (2009)



- O GET, completa em 2009, dez anos de actividade, contando hoje entre os seus membros como Endocrinologistas, Cirurgiões, Especialistas de Medicina Nuclear e Biologia Molecular.
- No ano 2009 o GET manteve-se, mais uma vez, empenhado na divulgação das doenças da tiróide, no desenvolvimento da formação pós-graduada em tiroidologia e na promoção da investigação na área das doenças da tiróide

A destacar entre as actividades desenvolvidas em 2009

- A extensão do **plano nacional de rastreio do nível de iodo na população portuguesa** às

crianças em idade escolar (em fase de conclusão).

- A comemoração do **Dia Europeu da Tiróide** em 25 de Maio, com a divulgação das doenças da tiróide junto da população.
- A **melhoria e constante actualização do site do GET**, a que se pode aceder em <http://www.spedm-tiroide.org>
- A preparação de um **novo folheto para doentes "Tiróide e Gravidez"**
- A organização, em colaboração com a Direcção da SPEDM, de um **simpósio conjunto com a Sociedade Europeia da Tiróide (ETA)** no X Congresso Português de Endocrinologia (Vilamoura 2009)

- A colaboração com a Direcção da SPEDM na organização do X Congresso Português de Endocrinologia (Porto 2010)
- A organização em Portugal do **34º Congresso Europeu da Tiróide**, que teve lugar em Lisboa entre 5 e 9 de Setembro de 2009. Este foi até hoje o Congresso Europeu da Tiróide que contou com mais delegados e, também, com maior submissão de trabalhos científicos. Foram apresentados mais de 40 trabalhos de grupos Portugueses e 10 endocrinologistas portugueses moderaram sessões no congresso. Participaram no congresso cerca de 100 médicos e investigadores Nacionais com interesse nas doenças da tiróide. O 34º congresso Europeu da Tiróide, Lisboa 2009, foi reconhecido e louvado, em

Assembleia-Geral, pela Direcção da ETA com uma das mais bem sucedidas iniciativas da ETA até hoje.

- As **reuniões do GET** continuam a constituir um espaço de reflexão e debate sobre as doenças da tiróide. Nestas reuniões, para além da discussão e acompanhamento dos projectos em curso ou a implementar, são realizadas conferências, debatidos os avanços mais recentes na área das doenças da tiróide e discutidos casos clínicos apresentados pelos diferentes serviços de Endocrinologia do país.

João Jácome de Castro
Coordenador do GET

Grupo de Estudo de Tumores da Hipófise



Durante 2009 o GETH efectuou três Reuniões, sendo os temas principais a conclusão do projecto multicêntrico do ano transacto relativo a prolactinomas, o planeamento e o início da implementação de dois projectos de investigação clínica sobre craniofaringiomas e a actualização dos dados do registo nacional dos tumores da hipófise.

A **1ª reunião**, realizada pelas 23h do dia 23 de Janeiro de 2009, no decurso do X Congresso Português de Endocrinologia em Vilamoura, teve a presença de nove colegas, traduzindo as dificuldades práticas de encontrar tempo neste formato de Congresso. A 2ª, na Primavera, na Curia e 3ª, no Outono, em Monte Real.

Apesar do interesse manifestado por diversos colegas na participação das actividades do GETH, nesta 1ª reunião apenas fizemos uma avaliação do trabalho em curso e o agendamento e a programação das Reuniões do GETH para o ano de 2009:

21 de Março – Reunião de Primavera (com o patrocínio Ipsen)

– Avaliação dos resultados existentes no que refere ao estudos dos prolactinomas
Discussão do protocolo de estudo sobre os Craniofaringiomas (que tinha sido enviado para avaliação preliminar). Além da avaliação dos resultados constantes no registo nacional vamos tentar fazer uma avaliação da situação dos doentes tratados com o inquérito de qualidade de vida ST36 ou um “HipoQuol” para doentes com Craneofaringeoma. Será utilizado um inquérito de qualidade de vida já aferido para a população portuguesa.

10 de Outubro – Reunião de Outono (com o patrocínio Pfizer)

Para apresentação dos resultados do estudo dos Craniofaringiomas, no que refere à caracterização dos doentes, ao tipo de intervenções terapêuticas e à qualidade de vida.

A **2ª Reunião** decorreu no dia 21 de Março na Curia, com a presença de 17 endocrinologistas, 3 neurocirurgiões e a Dra Madalena Abreu (psicóloga). Foram apresentadas e discutidas as seguintes comunicações:

- Craniofaringiomas e Tolerância à Glicose. Joana Costa. Serviço de Endocrinologia, Hospital Egas Moniz
- Craniofaringiomas – Abordagens Terapêuticas: Quando irradiar. Carolina Lalanda, Sequeira Duarte. Serviço de Endocrinologia, Hospital Egas Moniz
- Experiência existente: Quadro clínico pré- e pós-cirurgia – o que mudou? Craniofaringiomas – Experiência do Serviço. Mariana Martinho, I. Paiva, L. Gomes, J. Santos, A. Vieira, F. Gomes, O. Rebelo e M. Carvalheiro. Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Hospitais de Universidade de Coimbra EPE
- Foi em seguida apresentado pelo coordenador do GETH e colocado à discussão o protocolo de estudo dos Craniofaringiomas sugerido na Reunião de Janeiro: “A Síndrome Metabólica nos doentes com Craniofaringiomas” e uma revisão breve sobre “A Qualidade de Vida dos doentes operados por Craniofaringiomas”
- Foi apresentado, pela Drª Madalena Abreu, os

inquérito para avaliação da qualidade de vida (validado em Portugal) - SF 36 e outros questionários sócio demográficos e de ansiedade/depressão. Após o debate do protocolo apresentado, foi acordado como objectivo principal a realização da avaliação da qualidade de vida nos doentes em tratamento.

- “Ausência da figura paterna na infância nos doentes com prolactinomas”. Prof. Luís Sobrinho. Os resultados obtidos, apesar da dimensão da amostra ser relativamente pequena, são de molde a incentivar a colaboração de outros colegas para permitir uma casuística que permita publicação. Considerou-se alargar o prazo de envio de casos e controlos.
- Em seguida, foi apresentado o resultado do estudo multicêntrico referente aos resultados terapêuticos dos doentes com prolactinomas (Olinda Marques)

A 3ª Reunião – Reunião de Outono: realizou-se a 10 de Outubro, em Monte Real, com a presença de 15 endocrinologistas, 2 neurocirurgiões e a Dra Madalena Abreu (psicóloga). Tivemos uma convidada especial, a Drª Niki Karavitaky (Oxford) fez a conferência “Optimal treatment of craniopharyngeomas”.

Teve início com a comunicação dos dados actualizados sobre a privação da figura paterna em doentes com Prolactinomas. A apresentação foi feita pela colega Rita Santos, dada a impossibilidade do Prof. Luís Sobrinho estar presente. (ver em anexo)

Parecem confirmar-se os resultados do estudo inicial do Prof. Sobrinho (maior frequência de ausência de figura paterna nos primeiros 10 anos de vida) tanto nos prolactinomas como nas acromegalias também investigadas. Verificam-se algumas dificuldades de análise estatística pela reduzida dimensão do grupo controlo. Assim, foi pedida a intensificação do esforço de colheita destes dados, tanto nos prolactinomas, como nas acromegalias, tumores não funcionantes e, sobretudo, no grupo controlo. Foi sugerido que, para melhor “emparelhamento” das idades (os controlos actuais - nódulos tiroideus não funcionantes - são mais velhos do que a amostra dos tumores hipofisários) se incluíssem também doentes com tiroidites auto-imunes.

A colega Luísa Cortez apresentou os resultados terapêuticos dos prolactinomas nos 10 centros participantes.

Drª Niki Karavitaky (Oxford) fez a conferência programada, “Optimal treatment of craniopharyngeomas”.

Foi feita a apresentação dos dados preliminares sobre um dos aspectos do estudo proposto para

este ano “Síndrome metabólica nos doentes com Craniofaringiomas” pelo colega Sequeira Duarte. Verificou-se que houve reduzida colaboração dos restantes centros, pelo que se reforça o pedido de recolha destes dados até ao mês de Novembro para tentar apresentação de comunicação no Congresso da SPEDM.

Por fim a Drª Madalena Abreu apresentou os resultados preliminares dos inquéritos sobre a qualidade de vida dos doentes com Craniofaringiomas e tumores hipofisários não funcionantes operados. Aguarda-se também o envio de mais inquéritos para possibilitar um estudo susceptível de tratamento estatístico.

Além das actividades programadas já referidas, o GETH foi convidado pelo Prof. Galvão Teles para apresentação de dados do registo de tumores da hipófise no 5º Curso Avançado de Acromegalia, Foi resolvido em Janeiro que participaríamos na referida Reunião. O curso realizou-se em Troia a 04-04-2009 tendo sido complicado gerir a sobreposição de datas.

- Foi apresentada a comunicação (já preparada do ano de 2007): “RADIOTERAPIA NA ACROMEGALIA: uma casuística nacional” por S Duarte, I Paiva, O Marques, L Barreiros, L Cortez, AP Marques, L Sobrinho.
- Trabalho publicado (preparado a partir do trabalho de 2007): na revista da SPEDM Volume 4 Número 01 2009 Janeiro-Junho ,7-10
A RADIOTERAPIA NOS PROLACTINOMAS. Cláudia Freitas, Isabel Ribeiro, Fátima Borges, Sequeira Duarte, Leonor Gomes, Olinda Marques

Em 10 de Outubro de 2009, data da Reunião de Outono, novamente surgiu a coincidência de outro Grupo de Estudo (GE da Diabetes da SPEDM) agendar uma reunião para a mesma data. São contratempos que teremos que evitar a todo o custo no futuro, (a nível da SPEDM) embora todos saibamos das dificuldades práticas.

Exemplo disso foi a proposta do Prof. Davide Carvalho feita em Maio ao coordenador do GETH, para o Grupo participar numa “Reunião de Consenso”, sobre a acromegalia. Verificámos todos os fins de semana de Setembro a Dezembro e estavam todos preenchidos! Acabámos por acordar no fim de semana de 8 a 10 de Janeiro de 2010, também em Monte Real, com o apoio da Pfizer, apesar de reconhecemos que representa um grande esforço para muitos dos colegas convidados a participar, envolvidos simultaneamente na preparação dos trabalhos do Congresso da SPEDM e de outros Congressos Internacionais.

O secretariado

REUNIÃO ANUAL DO EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE (EGIR)

EM PORTUGAL

ANO 2009

José Silva Nunes

Realizou-se, entre os dias 27 e 29 de Maio deste ano, a reunião do European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) presidido, actualmente, pelo Prof. Alain Golay (Genebra, Suíça). Esta reunião, a primeira vez que decorreu no nosso país, aconteceu no Hotel Olissippo Oriente, em Lisboa. Este ano organizada por mim, a reunião decorreu sob o lema “Navigating the seas of insulin resistance: new ways and new beliefs” e contou com a participação de 66 congressistas, de 15 países diferentes, interessados em investigação ou em clínica na área da insulino-resistência. Na sessão de abertura, e seguindo o lema deste ano, procurei apresentar uma analogia entre os actuais avanços na ciência médica, particularmente na área da insulino-resistência, e a época de ouro dos descobrimentos portugueses.

Sendo organizada no nosso país, nesta reunião pretendeu-se dar ênfase aos trabalhos desenvolvidos em Portugal, neste domínio. Das sete palestras que compunham o programa, para cinco delas foram convidados palestrantes portugueses que, assim, tiveram a oportunidade de apresentar temas na sua particular área de investigação:

- “Insulin resistance and diabetes: insights from magnetic resonance studies of hepatic glucose metabolism” - Teresa Delgado (Coimbra)
- “Gastrointestinal hormones’ variation after bariatric surgery” - Mariana Pereira Monteiro (Porto)
- “The relevance of the postprandial insulin resistance” - Paula Macedo (Lisboa)
- “Measurement of hepatic glycogen kinetics” – John Jones (Coimbra)
- “Adipokines secretion in HIV infected patients under antiretroviral therapy” - Paula Freitas (Porto)

Além destes palestrantes nacionais, tivemos a oportunidade de ouvir o Prof. Gerald Tomkin (Dublin, Irlanda) a proferir uma brilhante palestra intitulada “Lipoproteins, atherosclerosis and diabetes” e o Prof. Walt Gall (Durham, EUA) a apresentar interessantes dados na sua sessão “Identification of novel metabolite markers that distinguish insulin sensitivity from insulin resistance”.

Entre as 18 comunicações orais, contavam-se três provenientes de centros portugueses:

- “Intra-enteric mixed-meal potentiates insulin sensitivity through an hepatic parasympathetic-dependent mechanism” – Ricardo Afonso (Lisboa)
- “Differential influences of age, anthropometric parameters, insulin resistance and adiponectin on blood pressure levels and dipper pattern, in obese and non-obese premenopausal women” – J. Silva Nunes (Lisboa)
- “The effect of the prandial state on the hepatic nitric oxide and glutathione in normal and obese animals” – Ana Fernandes (Lisboa)

Entre os moderadores desta reunião, contou-se com a colaboração de dois ilustres colegas nacionais: a Prof^ª Dra. Manuela Carvalheiro, Presidente da Sociedade Portuguesa de

Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e o Dr. Luís Gardete Correia, em representação da Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

Durante três dias houve a possibilidade de discutir a resistência à insulina, nas suas diferentes vertentes, bem como tomar conhecimento dos avanços na área, apresentados na primeira pessoa pelos investigadores envolvidos.

Esta reunião, que constituiu um reconhecido sucesso, além do patrocínio do EGIR contou com o apoio de duas casas farmacêuticas nacionais: Merck-Serono e Novartis.

Além do orgulho que, inevitavelmente, não pude deixar de sentir por trazer ao nosso país nomes tão sonantes na área da diabetologia internacional, a reunião proporcionou momentos de convívio inesquecíveis, além de ter permitido a partilha de importante informação entre todos os envolvidos.

34th Annual Meeting of the ETA

Lisboa 5-9 Setembro de 2009

João Jácome de Castro

Presidente da Comissão Organizadora da 34^a Congresso Europeu da Tiróide

Portugal recebeu pela primeira vez o Congresso Europeu da Tiróide

Após dois anos de candidatura e dois anos de árdua preparação, recebemos em Lisboa, em Setembro último, o Congresso Europeu da Tiróide, que na sua 34^a edição pisou pela primeira vez o solo português.

Este Congresso conquistou dois recordes, foi o Congresso Europeu da Tiróide que até hoje recebeu mais trabalhos científicos e aquele em que se inscreveram mais participantes.

Como seria de algum modo plausível, foi também o Congresso aonde houve maior participação portuguesa. Cerca de 100 médicos e investigadores portugueses com interesse nas doenças da tiróide participaram no congresso, aonde mais de 40 trabalhos de grupos portugueses foram apresentados e 10 médicos portugueses moderaram sessões científicas.

A Reitoria da Universidade Clássica de Lisboa foi o local escolhido para esta reunião e nela se desenrolaram, com assinalável sucesso, os trabalhos durante 5 dias.

O programa social foi também bem sucedido e muito participado.

Um Jazz - cocktail de boas vindas nos jardins do Museu Arte Moderna da Fundação Berardo, aonde a Presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Manuela Carvalheiro), o presidente da European Thyroid Association (Peter Lauberg) e o presidente do congresso (João Jácome de Castro), proferiram breves discursos de acolhimento.

Uma visita ao Oceanário que terminou com um jantar dançante (e muito animado) na zona ribeirinha do Parque das Nações.

Um jantar de gala no palácio da Foz, na bonita praça dos restauradores, aonde se ouviu contar o fado.

A organização do congresso e a sua Comissão Organizadora foi publicamente louvada na Assembleia Geral da ETA que decorreu no final do congresso.

Penso que será justo sublinhar que o congresso decorreu, nas suas varias vertentes (científica, logística e social), com assinalável e apreciável sucesso, tendo sido muitas as mensagens de apreço recebidas.

Sublinho que só foi possível levar a cabo esta iniciativa fruto de um trabalho de equi-

pa em que para além da Comissão Organizadora Local (LOC), foi fundamental a inestimável colaboração da equipa das Ideias², a agência do congresso (PCO)

Não posso deixar de confessar que vou ter saudades das nossas muitas reuniões (semanais tantas vezes), da adrenalina das últimas semanas, da preparação de toda a operação logística cujo sucesso final faz deste congresso o melhor e o maior até hoje realizado pela ETA.

Não termino sem referir o apoio e a confiança que a Direcção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, ao longo destes, anos depositou em nós e a amabilidade e disponibilidade da Professora Manuela Carvalheiro, que tão bem representou a nossa Sociedade durante o congresso.

A todo o Grupo de Estudo da Tiróide o meu muito obrigado. Sem todo vós nada disto teria arrancado.

Ao LOC e muito em especial à Lucília Salgado, à Maria João Oliveira e ao Valeriano Leite pelo fantástico apoio e colaboração que, com sacrifício das vidas pessoais e profissionais prestaram esta iniciativa ... e ao óptimo ambiente que ajudaram a criar. Que saudades!

Finalmente, ao Professor Edward Limbert distinto tiroidologista, mestre e amigo, pelo seu incansável trabalho e extraordinário exemplo, a quem muito se fica a dever este congresso, desde o momento da sua idealização... e ao meu grande e querido amigo Francisco Carrilho pelo muito que com ele, mais uma vez, aprendi, pelo cunho pessoal que deixa em tudo aquilo em que se empenha e pela sua capacidade de trabalho. Sem ele nada teria sido assim.

Foi um privilégio participar neste projecto com tão distinta equipa, ao serviço da nossa Sociedade e de Portugal!

BOLSAS 2010

NOME	PATROCÍNIO	PRÉMIO/ BOLSA	PERIODICIDADE	DATA LIMITE PARA SUBMISSÃO
BOLSA DE ESTUDO PARA INVESTIGAÇÃO EM OBESIDADE	ABBOTT/ SPEDM	15 000 €	anual	31 Novembro
BOLSA PROF. EDWARD LIMBERT PARA INVESTIGAÇÃO EM PATOLOGIA DA TIRÓIDE	GENZYME/ SPEDM	5000 €	anual	30 Setembro
PRÉMIO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA	NOVARTIS ONCOLOGY/SPEDM	15000 €	Bianual	30 Outubro
PRÉMIO DE ENDOCRINOLOGIA "PROF. EURICO PAES - BAYER"	BAYER	5000 €	Bianual	31 Outubro (ano ímpar)
BOLSA DE DIFERENCIAÇÃO PROFISSIONAL E INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA (BOLSA DE ESTÁGIO)	SPEDM	1000 € p/ mês estágio até 4 meses	Anual	_____
BOLSA DA SPEDM PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS EM REUNIÕES INTERNACIONAIS	SPEDM	5000 € p/ semestre	Semestral	_____
BOLSA PARA PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA EM ENDOCRINOLOGIA	SPEDM	7500 €	Anual	30 Setembro

AGENDA 2010 – CONGRESSOS – REUNIÕES CIENTÍFICAS

DESIGNAÇÃO EVENTO	LOCAL	DATA	CONTACTOS INFORMAÇÕES
8º Congresso Português de Diabetes	Portugal	Fev. 2010	www.spd.pt
4º Congresso Português do Acidente Vascular cerebral	Porto Portugal	4 a 6 Fev. 2010	www.spavc.org/engine.php?cat=288
57 th Annual Advanced Postgraduate Course (ADA)	São Francisco EUA	5 a 7 Fev. 2010	http://professional.diabetes.org/Congress_Display.aspx?TYP=9&CID=68277
XIV Curso Pós-Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo	Porto Portugal	25 a 27 Fev. 2010	congressosporto@sapo.pt/
VII Congresso Português de Osteoporose	Lisboa Portugal	3 a 6 Mar. 2010	sociedade.osteoporose@gmail.com
BES2010: 28 th Joint Meeting of the British Endocrine Societies	Harrogate Reino Unido	15 a 18 Mar. 2010	www.endocrinology.org/meetings/2010/sfebes2010/
1ª Reunião Temática de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia do Porto	IPOFG Porto Portugal	20 Mar. 2010	diripo@ipoporto.min-saude.pt
ICE 2010: 14 th International Congress of Endocrinology	Kyoto Japão	26 a 30 Mar. 2010	www.congre.co.jp/ice2010/
10º Congresso da Federação Europeia de Sexologia		9 a 13 Abr. 2010	www.efs2010.com
AACE 19 th Annual Meeting and Clinical Congress	Boston EUA	21 a 25 Abr. 2010	www.aace.com/meetings/calendar/calendar.php
ECE2010: 12 th European Congress of Endocrinology	Praga Rep. Checa	24 a 28 Abr. 2010	www.ece2010.com
52º Congresso Sociedade Espanhola de Endocrinologia e Nutrição e 2º Joint Meeting SEEN/SPEDM	Salamanca Espanha	26 a 28 Mai. 2010	begona@viajesycongresos.com
ENDO2010: 92 nd Annual Meeting of the Endocrine Society	San Diego EUA	19 a 22 Jun. 2010	www.endo-society.org/meetings/Annual/index.cfm
14 th International Thyroid Congress	Paris França	11 a 16 Set. 2010	www.itc2010.com
Curso de Endocrinologia Clínica da Sociedade Europeia de Endocrinologia	Porto Portugal	21 a 23 Out. 2010	www.euro-endo.org/meetings/meetings_courses.htm
XI Simpósio do Núcleo de Estudos da Doença Vascular Cerebral da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna	Porto Portugal	12 e 13 Nov. 2010	secretariado@spmi.webside.pt
14 th Asia-Oceania Congress of Endocrinology	Kuala Lumpur Malásia	2 a 5 Dez. 2010	www.aoce2010.com
Heart, Vessels and Diabetes 2010 – The European Conference	Lisboa Portugal	9 a 11 Dez. 2010	www.hvd-euroconference.com

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

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

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

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

A revista publica artigos nas seguintes secções:

1. EDITORIAIS.

Da iniciativa do Editor

2. ESTUDOS ORIGINAIS.

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

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

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

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

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

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

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

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionais e aceites (1). O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: *Objectivos, Tipo de estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões*. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

3. ARTIGOS BREVES

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

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

4. REVISÕES

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

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

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

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

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

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

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

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os

nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

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

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

5. PRÁTICA CLÍNICA

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

6. FORMAÇÃO

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

7. RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

Textos descritivos de casos clínicos. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 8 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Descrição do caso, Comentário, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

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

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

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

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

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

O **Resumo** (em Português e em Inglês) não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

8. OPINIÃO E DEBATE

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

9. DOCUMENTOS

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

10. CARTAS AO DIRECTOR

Comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. Não deverão ultrapassar as 3.500 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 1 ilustração (quadro, figura ou fotografia).

OUTRAS SECÇÕES

Leituras, Agenda, etc..

PREPARAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos devem ser dactilografados a 2 espaços em qualquer processador de texto e gravados em formato texto (ASCII). O formato das páginas deve ser A4 (210 x 297mm) e as suas margens de, pelo menos, 25 mm de ambos os lados. As páginas devem ser numeradas.

PRIMEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

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

SEGUNDA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

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

TERCEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

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

PÁGINAS SEGUINTE

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

Primeira página a seguir ao texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira página a seguir a Referências Bibliográficas
Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

PÁGINAS SEGUINTE

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

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

de acordo com as normas de Vancouver (1). Fotografias e diapositivos deverão ser enviados em separado.

ÚLTIMA PÁGINA

Deverá incluir apenas as legendas para as ilustrações, dactilografadas a 2 espaços e identificadas com o algarismo árabe ou o número romano correspondentes à numeração da ilustração.

Envio dos Artigos

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

Devem ser enviados por correio postal para:

Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,
Ou por correio electrónico para:

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

TRATAMENTO EDITORIAL

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ANEXO

DECLARAÇÃO

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

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

Data

Assinatura(s)

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

PRIMEIRA PÁGINA

- O título é conciso, breve e suficientemente informativo.
- Os nomes dos autores estão correctos e são os 2/3

nomes usados habitualmente na Clínica ou nas actividades científicas.

- Estão indicados os graus ou títulos dos autores.

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

SEGUNDA PÁGINA

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

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

TERCEIRA PÁGINA

- Está indicado o título do artigo.

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

- Estão indicadas duas a seis palavras-chave adequadas.

PÁGINAS SEGUINTE

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

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

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

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

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

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

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR AO TEXTO

(REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS)

- As referências bibliográficas estão devidamente assinaladas no texto.

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

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR A REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (AGRADECIMENTOS QUANDO EXISTEM)

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

ILUSTRAÇÕES

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

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

- Todas as restantes ilustrações estão numeradas e identificadas.

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

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

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

ÚLTIMA PÁGINA

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

PEDIDO DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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