

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646 3439



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indexação:
Index Revistas Médicas Portuguesas
Latindex

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

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



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

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

Membro da Associação de Prensa Profissional. Sección Ciencias de la Salud

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

Referenciada na SciVerse Scopus

ISSN: 1646-3439

Impressa em Portugal
Impressa em acid free paper

Depósito legal: 01020304/04

Editor:

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

Editores Adjuntos:

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

Conselho Editorial:

Alice Mirante
Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal
Ana Paula Barbosa
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal
Antonio Ceriello
University of Udine, Italy
António Garrão
Hospital da Luz, Portugal
Artur Águas
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto,
Portugal
Carlos Vasconcelos
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Catarina Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Central e Faculdade de
Ciências Médicas, Lisboa, Portugal
Celestino Neves
Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal
Clotilde Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Conceição Pereira
Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Daniel Glincoer
Free University of Brussels, Belgium
Elisabete Geraldés
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Ezio Ghigo
Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Italy
Felipe F. Casanueva
Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de
Compostela, Spain
Fernando Fonseca
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Fernando Malheiro
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Francisco Rosário
Hospital da Luz, Portugal
Gareth Williams
Gresham College, London, United Kingdom
Henrique Barros
Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto,
Portugal
Hossein Gharib
Clínica Mayo, Minnesota, USA
Inês Sapinho
Hospital Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
Isabel do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa, Portugal
Isabel Paiva
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Isabel Palma
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Javier Salvador
Clínica Universidad de Navarra, Spain
Joana Queirós
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Capela Costa
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Raposo
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa,
Portugal
João Sequeira Duarte
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
John Monson
St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
José Boavida
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal
José Manuel Miralles García
Universidade de Salamanca, Spain
José Silva Nunes
Centro Hospitalar de Lisboa Central e Escola Superior de Saúde
de Lisboa, Portugal
Léone Duarte
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
Leonor Gomes
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
Luís Gardete Correia
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal
Luís Sobrinho
Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Maria Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Manuel Almeida Ruas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Manuel Bicho
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal
Manuel Fontoura
Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Portugal
Manuel Lemos
Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal
Manuel Sobrinho Simões
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal
Maria João Bugalho
Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Mariana Monteiro
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
Martin Buyssechaert
Université catholique de Louvain, Belgium
Miguel Allen
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
Paula Bogalho
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Paula Soares
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal
Ricardo García Mayor
Clínica Vida, Vigo, Spain
Rui Maciel
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo,
Brasil
Serafim Rosas
Centro Hospitalar de Leiria Pombal, Portugal
Silvia Guerra
Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal
Steve Bloom
Imperial College, Healthcare NHS Trust,
United Kingdom
Teresa Borges
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Teresa Dias
Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal

Editores eméritos:

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

ASSEMBLEIA GERAL**Presidente:**

Silvestre Abreu

Primeiro Secretário:

Eduardo Vinha

Segundo Secretário:

Ana Isabel Mendes

Elemento suplente:

Dircea Rodrigues

DIRECÇÃO**Presidente:**

Francisco Carrilho

Vice-Presidente:

João Jacomé de Castro

Vice-Presidente:

Mário Rui Mascarenhas

Secretário-Geral:

Elisabete Rodrigues

Tesoureiro:

André Carvalho

Secretária-Adjunta:

Joana Guimarães

Secretário-Adjunto:

Miguel Melo

CONSELHO FISCAL**Presidente:**

Cláudia Freitas

Vogais:

António Afonso

Carla Baptista

Suplente:

Catarina Saraiva

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

Coordenadora: Maria Lopes Pereira

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina

Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus

Coordenador: Pedro Melo

Grupo de Estudos de Dislipidemia

Coordenadora: Elisabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez

Coordenadora: Joana Queirós

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência

Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Coordenador: Mário Rui Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide

Coordenadora: Luis Raposo

Grupo de Estudos da Hipófise

Coordenadora: Leonor Gomes

Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos

Coordenadora: Maria João Bugalho

Grupo de Estudos de Laboratório

Coordenadora: Deolinda Madureira

PRESIDENTES DA SPEDM**1949/1955**

A. Celestino da Costa

1956/1960

Manuel João Xavier Morato

1961/1966

Manuel Joaquim Bruno da Costa

1967/1969

António Castro Caldas

1970/1976

Eduardo Girão de Amaral

1977/1981

Rodolfo Iriarte Peixoto

1982/1984

Manuel Pinheiro Hargreaves

1985/1990

Manuel Martins Almeida Ruas

1991/1996

Emílio Fernando Peres

1997/2002

Alberto Galvão-Teles

2003/ 2008

José Luís Medina

2009/2011

Manuela Carvalheiro

2012/2014

Maria Helena Cardoso

2015/....

Francisco Carrilho

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto. •
1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 21 721 0548 • Fax: 21 721 05 66 • E-mail: spedm@netcabo.ptA assinatura da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está incluída na quotização anual dos sócios da
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Volume 11 • Número 2 • Julho/Dezembro 2016

SUMÁRIO

Editorial

Redes de referência das doenças endócrinas

Francisco Carrilho e Helena Cardoso 155

Artigos originais

Feocromocitoma: estudo retrospectivo multicêntrico

Ana Paula Marques, Isabel Paiva, Inês Sapinho, Sandra Belo, Joana Couto, Teresa Azevedo, Marta Ferreira, Isabel Manita, Márcia Alves, Ricardo Rangel, Maria João Oliveira, Maria Lopes Pereira, Hélder Simões e Grupo de Estudos da Suprarrenal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia 156

Hiperaldosteronismo primário: resultados do primeiro estudo multicêntrico português realizado pelo Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal

Vera Fernandes, Tiago Silva, Diana Martins, Diana Gonçalves, Raquel Almeida, Ana Margarida Monteiro, Carolina Neves, Helder Simões, Pedro Marques, Filipa Serra, Maria Lopes Pereira e Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal 163

Carcinoma da tiroide: incidental e não incidental

Rute Ferreira, Filipa Serra, Catarina Moniz, Ricardo Fonseca, Clotilde Limbert, Catarina Saraiva, Manuela Oliveira, José Durães, Sânciã Ramos e Carlos Vasconcelos 171

Alterações da função tiroideia numa população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 sob terapêutica antirretrovírica combinada

Rita Bettencourt-Silva, Davide Carvalho, Maria João Matos, Ana Cristina Santos, Sandra Xerinda, António Sarmento e Paula Freitas 175

Insulinoma pancreático: casuística de um hospital central e revisão da literatura

Ana Rita Caldas, Sofia Teixeira, Anabela Giestas, Cláudia Amaral e Maria Helena Cardoso 181

Determinantes do estado de saúde dos diabéticos

Rui Santos Cruz, Catarina Elisabete Leitão e Pedro Lopes Ferreira 188

Perfil lipídico e persistência de anomalias lipídicas em doentes diabéticos – um estudo retrospectivo

Ana Margarida Monteiro e Isabel Palma 197

Casos clínicos

Prolactinoma gigante – 3 casos clínicos e revisão da literatura

Patrícia Tavares, Gustavo Rocha, Mário Resende, Lino Mascarenhas e Maria João Oliveira 202

Um caso de acromegalia: ver para além do óbvio

Carolina Faria, Ana Wessling, Sílvia Guerra, José Maria Aragüés e Mário Mascarenhas 208

Um caso de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib esporádico

Joana Morgado, Patrícia Dias, Maria de Lurdes Sampaio e Ana Berta Sousa 212

Hiperparatiroidismo primário e adenoma de *Plummer*: a propósito de um caso clínico

Ana Coelho Gomes, Maria Raquel Carvalho e Mário Rui Mascarenhas 215

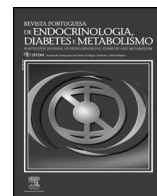
Rara localização de tumor pardo em insuficiência renal crónica. Reporte de un caso pediátrico y actualización

Juan Miguel Alemán-Iñiguez, Franklin Mora-Bravo e Christian Bravo-Aguilar 220

Insuficiência suprarrenal primária de etiologia tuberculosa

Margarida Reis Morais, Filipa Raposo, Marina Pinheiro, Sandrina Martins, Suzana Figueiredo e Teresa Bernardo 228

Infertilidade masculina em sobreviventes de neoplasias hematológicas submetidos a transplante alogénico de medula óssea: relevância clínica e desafios diagnóstico-terapêuticos Pedro Marques, Carmo Martins, Joana Simões Pereira, Margarida da Silva Vieira, Daniel Macedo, Maria João Bugalho e Conceição Pereira	233
Tumor neuroendócrino pancreático com apresentação exuberante – a propósito de um caso Nuno Sousa, Pedro Soares, Joana Monteiro, Luís Carvalho, Behnam Moradi e João Ribeiro	236
Síndrome de Turner e diabetes <i>mellitus</i> – revisão da literatura a propósito de 4 casos Joana Simões Pereira, Margarida Bastos, Joana Saraiva, Carolina Moreno, Rosa Dantas, Daniela Guelho, Nuno Vicente, Luís Cardoso, Diana Oliveira, Diana Martins e Francisco Carrilho	240
Abcesso cervical profundo numa doente diabética Joana Menezes Nunes, Elisabete Rodrigues, José Filipe Ramos, Hugo Guimarães, Margarida Santos e Davide Carvalho	246
Prática clínica	
Adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica – introdução da técnica num hospital generalista Carlos Serra, António Pereira Canudo e Ana Silvestre dos Santos	253
Avaliação da implementação de uma consulta de cirurgia endócrina no litoral alentejano Diogo Sousa, Miguel Allen, Ana Cruz, Diogo Marinho, Andreia Ferreira, Daniel Costa Santos, André Mateus, Pierpaolo Cusati, Vítor Rocha e José Augusto Martins	258
Diabetes e cirurgia de ambulatório – protocolo de atuação no período perioperatório Ana Margarida Monteiro, Marta Alves e Olinda Marques	262
Revisão	
Prolactina e metabolismo – uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional Daniela Guelho, Leonor Gomes, Isabel Paiva e Francisco Carrilho	268
Fatores de interferência no estudo da função tiroideia Sofia Gouveia, Fátima Leitão, Cristina Ribeiro e Francisco Carrilho	277
Biologia molecular dos microcarcinomas papilares da tiroide: o que há de novo? Bárbara Castro e Elisabete Rodrigues	287
Osteoporose em 12 questões Ana Saavedra, Paula Freitas, Daniel Carvalho-Braga e Davide Carvalho	296
Espectro clínico das manifestações musculoesqueléticas da diabetes <i>mellitus</i> Ana Raquel Marques e Iva Brito	307



Volume 11 • Number 2 • July/December 2016

CONTENTS

Editorial

- Endocrine Diseases Reference Networks
Francisco Carrilho and Helena Cardoso 155

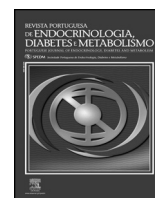
Original articles

- Pheochromocytomas: retrospective multicentric clinical study
Ana Paula Marques, Isabel Paiva, Inês Sapinho, Sandra Belo, Joana Couto, Teresa Azevedo, Marta Ferreira,
Isabel Manita, Márcia Alves, Ricardo Rangel, Maria João Oliveira, Maria Lopes Pereira, Hélder Simões and Grupo
de Estudos da Suprarrenal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia 156
- Primary Aldosteronism: results from the first Portuguese multicentre study by the adrenal tumour study group
Vera Fernandes, Tiago Silva, Diana Martins, Diana Gonçalves, Raquel Almeida, Ana Margarida Monteiro,
Carolina Neves, Helder Simões, Pedro Marques, Filipa Serra, Maria Lopes Pereira and Grupo de Estudos
de Tumores da Supra-Renal 163
- Nonincidentally and incidentally discovered thyroid cancer
Rute Ferreira, Filipa Serra, Catarina Moniz, Ricardo Fonseca, Clotilde Limbert, Catarina Saraiva, Manuela Oliveira,
José Durães, Sância Ramos and Carlos Vasconcelos 171
- Changes in thyroid function in a human immunodeficiency virus type 1 infected population on combined antiretroviral
therapy
Rita Bettencourt-Silva, Davide Carvalho, Maria João Matos, Ana Cristina Santos, Sandra Xerinda, António Sarmento
and Paula Freitas 175
- Pancreatic insulinomas at a central hospital and literature review
Ana Rita Caldas, Sofia Teixeira, Anabela Giestas, Cláudia Amaral and Maria Helena Cardoso 181
- Determinants of diabetic's health status
Rui Santos Cruz, Catarina Elisabete Leitão and Pedro Lopes Ferreira 188
- Lipid profile and persistent lipid abnormalities in diabetic patients – a retrospective study
Ana Margarida Monteiro and Isabel Palma 197

Clinical cases

- Giant prolactinoma – Three case reports and literature review
Patrícia Tavares, Gustavo Rocha, Mário Resende, Lino Mascarenhas and Maria João Oliveira 202
- A case of acromegaly: Seeing beyond the obvious
Carolina Faria, Ana Wessling, Sílvia Guerra, José Maria Aragüés and Mário Mascarenhas 208
- A sporadic case of pseudohypoparathyroidism type Ib
Joana Morgado, Patrícia Dias, Maria de Lurdes Sampaio and Ana Berta Sousa 212
- Primary Hyperparathyroidism and Plummer's Adenoma: a case report
Ana Coelho Gomes, Maria Raquel Carvalho and Mário Rui Mascarenhas 215
- Rare brown tumor location in chronic renal failure. Pediatric case report and literature current
Juan Miguel Alemán-Iñiguez, Franklin Mora-Bravo and Christian Bravo-Aguilar 220
- Primary adrenal insufficiency of tuberculous etiology
Margarida Reis Morais, Filipa Raposo, Marina Pinheiro, Sandrina Martins, Suzana Figueiredo and Teresa Bernardo 228

Male infertility in haematological malignancies survivors submitted to allogeneic bone marrow transplant: clinical relevance and diagnostic-therapeutical challenges Pedro Marques, Carmo Martins, Joana Simões Pereira, Margarida da Silva Vieira, Daniel Macedo, Maria João Bugalho and Conceição Pereira	233
Pancreatic neuroendocrine tumor with exuberant presentation-case report Nuno Sousa, Pedro Soares, Joana Monteiro, Luís Carvalho, Behnam Moradi and João Ribeiro	236
Turner Syndrome and Diabetes mellitus – review of the literature regarding 4 case reports Joana Simões Pereira, Margarida Bastos, Joana Saraiva, Carolina Moreno, Rosa Dantas, Daniela Guelho, Nuno Vicente, Luís Cardoso, Diana Oliveira, Diana Martins and Francisco Carrilho	240
Deep neck infection in a diabetic patient Joana Menezes Nunes, Elisabete Rodrigues, José Filipe Ramos, Hugo Guimarães, Margarida Santos and Davide Carvalho	246
Clinical practices	
Posterior Retroperitoneal Adrenalectomy-Introduction of the technique in a general hospital Carlos Serra, António Pereira Canudo and Ana Silvestre dos Santos	253
Evaluation of the implementation of an endocrine surgery unit in Litoral Alentejano Diogo Sousa, Miguel Allen, Ana Cruz, Diogo Marinho, Andreia Ferreira, Daniel Costa Santos, André Mateus, Pierpaolo Cusati, Vítor Rocha and José Augusto Martins	258
Diabetes and outpatient surgery – protocol in the perioperative period Ana Margarida Monteiro, Marta Alves and Olinda Marques	262
Reviews articles	
Prolactin and metabolism-A different perspective of a multifunctional hormone Daniela Guelho, Leonor Gomes, Isabel Paiva and Francisco Carrilho	268
Interference factors on thyroid function tests Sofia Gouveia, Fátima Leitão, Cristina Ribeiro and Francisco Carrilho	277
Molecular biology of papillary thyroid microcarcinomas: What is new? Bárbara Castro and Elisabete Rodrigues	287
Osteoporosis in 12 questions Ana Saavedra, Paula Freitas, Daniel Carvalho-Braga and Davide Carvalho	296
Clinical Spectrum of Musculoskeletal Manifestations of Diabetes Mellitus Ana Raquel Marques and Iva Brito	307



Editorial

Redes de referência das doenças endócrinas



Endocrine Diseases Reference Networks

Francisco Carrilho^a e Helena Cardoso^b

^a Presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

^b Presidente do Colégio da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição

Em 9 de maio de 2014, a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e o Colégio da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos solicitaram uma audiência ao Ministro da Saúde ao constatarem a inexistência de qualquer referência à especialidade de endocrinologia-nutrição nas especialidades hospitalares referenciadas na portaria 82/2014 do DR de 10 de abril de 2014.

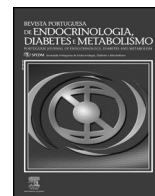
Neste momento, o presidente da SPEDM e a presidente do Colégio da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos vêm com grande satisfação a publicação da portaria n.º 147/2016 de 19 de maio de 2016, em que não só a referida portaria é revogada como é estabelecido o processo de classificação dos hospitais, centros hospitalares e unidades locais de saúde do Serviço Nacional de Saúde, tendo como princípio a definição das Redes de Referência Hospitalar (RRH) e é definido o processo de criação e revisão das referidas redes. No anexo a esta portaria estão elencadas as RRH aprovadas, as RRH em fase de submissão a consulta pública, as RRH em criação/revisão e as RRH em fase de designação de peritos em que a especialidade de endocrinologia e nutrição se encontra incluída. O Colégio da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos foi envolvido quer para a designação de peritos quer para a coordenação, assim como o presidente da direção da SPEDM, para além de elementos representantes de todas as ARS, DGS e ACSS.

A importância das RRH e dos centros de referência integrados nas RRH ultrapassa a escala nacional, pois vai permitir a integração nas redes de referência europeia, *Endocrine Reference Networks* (*Endo ERN*), coordenadas pelo Professor Alberto M. Pereira, da Universidade de Leiden.

As RRH em endocrinologia vão ter de responder a 2 realidades diferentes: a referência das doenças com grande prevalência, como é o caso da diabetes *mellitus*, obesidade, doenças da tireóide e osteoporose; e a referência das doenças endócrinas raras e complexas incluídas nas *Endo ERN*, cujos principais grupos temáticos são as doenças da hipófise, suprarrenal, doenças da diferenciação e maturação sexual, crescimento, doenças da homeostasia do cálcio e do fósforo, diabetes monogénica e doenças genéticas da homeostasia da glicose e insulina, síndromes tumorais endócrinas genéticas, doenças raras e complexas da tireóide, sempre abrangendo todo o período desde o nascimento até à senescência.

À semelhança das redes de referência europeia em que se pretende que seja um processo de baixo para cima, também nós queremos envolver todos os endocrinologistas portugueses desde uma fase inicial, pelo que vão ser convocadas assembleias gerais do Colégio da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição e da SPEDM para o início de setembro de 2016, para que todos possam participar ativamente neste processo, numa fase muito anterior à da consulta pública. Esteja atento, participe, colabore!

Correio eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt (H. Cardoso).



Artigo original

Feocromocitoma: estudo retrospectivo multicêntrico



Ana Paula Marques^{a,*}, Isabel Paiva^b, Inês Sapinho^c, Sandra Belo^d, Joana Couto^e, Teresa Azevedo^f, Marta Ferreira^g, Isabel Manita^h, Márcia Alvesⁱ, Ricardo Rangel^j, Maria João Oliveira^k, Maria Lopes Pereira^l, Hélder Simões^m e Grupo de Estudos da Suprarrenal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia Centro Hospitalar e Universitário Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Unidade de Endocrinologia, Hospital Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Sao João, Porto, Portugal

^e Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto, Porto, Portugal

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

^g Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^h Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

ⁱ Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

^j Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^k Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^l Hospital Braga, Braga, Portugal

^m Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 24 de novembro de 2014

Aceite a 26 de maio de 2016

On-line a 23 de junho de 2016

Palavras-chave:

Suprarrenal
Feocromocitoma
Catecolaminas
Localização
Malignidade
Genética

R E S U M O

Objetivo: O feocromocitoma é um tumor raro com origem no tecido cromafim. Para avaliar a epidemiologia característica e abordagem destes tumores, foi efetuado um estudo multicêntrico retrospectivo em doentes com feocromocitoma.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, desenvolvido em 12 centros, incluiu 176 doentes tratados entre 1986-2011. Efetuado um questionário que incluiu dados epidemiológicos, clínicos, doseamentos laboratoriais, exames de localização, estudo genético, preparação pré-operatória e cirurgia. De acordo com a data de diagnóstico, os doentes foram divididos em 2 períodos de tempo, 1986-2000 e 2001-2011, e alguns dados foram comparados.

Resultados: Cento e cinco mulheres e 70 homens, idade média $51,9 \pm 15,2$ anos. Em 172 doentes, a apresentação clínica foi: 31% incidentalomas, 10% paroxismos típicos, 18% hipertensão persistente e 5% detetados durante rastreio genético. Onze por cento tinham outros sintomas clínicos de feocromocitoma e 25% uma mistura de 2 ou mais quadros clínicos. Os exames laboratoriais mais frequentes foram as catecolaminas urinárias e seus metabolitos urinários.

Em 154 doentes, foi localizado por TAC em 84%, RMN em 41% e a cintigrafia com MIBG em 55%. A dimensão média do tumor foi $55,3 \pm 33,7$ mm, 56% na suprarrenal direita e 7% bilateral. O tratamento pré-operatório em 126 casos foi: fenoxybenzamina em 65% dos doentes e associada a um betabloqueador em 29,3%.

Em 170 doentes, 91 efetuaram laparotomia (54%) e 74 laparoscopia (44%). Cinco doentes não efetuaram cirurgia. Em 9 doentes foi diagnosticado feocromocitoma maligno, 3 na altura do diagnóstico inicial e 6 durante o seguimento (após 6-192 meses).

Em 19 doentes foi efetuado o diagnóstico de uma síndrome genética.

Conclusões: Trinta e um por cento dos tumores foram detetados como incidentalomas. A suprarrenal direita foi mais atingida. Observou-se um aumento do n.º de diagnósticos de feocromocitoma e um melhor estudo e estadiamento nos doentes diagnosticados entre 2001 e 2011 comparativamente com os diagnosticados entre 1986 e 2000. Dado que a malignidade se pode manifestar tardiamente, o seguimento destes doentes deve ser para toda a vida.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marques.apaola@gmail.com (A.P. Marques).

Pheochromocytomas: retrospective multicentric clinical study**A B S T R A C T**

Keywords:
Adrenal
Pheochromocytoma
Catecolamines
Localization
Malignant
Genetics

Objective: Pheochromocytoma is a rare tumor arising from the chromaffin tissue. To have an idea of the epidemiology, characteristics and management of this tumors it was performed a multicentric retrospective evaluation of patients with pheochromocytoma.

Material and methods: Twelve endocrine departments participated, reviewed the data of 176 patients, between 1986 and 2011. A questionnaire included data on epidemiological, clinical, laboratory, radiological, genetic study, preoperative treatment and surgery. According to year of diagnosis the patients were divided in two groups, 1986-2000 and 2001-2011, and some data were compared.

Results: 105 female and 70 male, with 51.9 ± 15.2 years. The clinical presentation of 172 patients were: 31% discovered incidentally; 10% had the typical spells; 18% had persistent hypertension and 5% discovered in a genetic screening; 11% other clinical symptom of pheochromocytomas and 25% had a mixture of two or more clinical presentation. The most often laboratory assays evaluated were the urinary catecholamines and their urinary metabolites.

In 154 patients, the localization was by CT in 84%, MR in 41% and MIBG scintigraphy in 55%. The mean dimension of the tumor was 55.3 ± 33.7 mm, 56% at the right adrenal, and 7% bilateral. The preoperative treatment in 126 cases was: phenoxybenzamine in 65% of the patients, and associated to a β blocker in 29.3%.

In 170 patients, the surgical approach was laparotomy in 91(54%) and laparoscopy in 74(44%); 5 patients had no surgery. 9 patients had the diagnosis of malignant pheochromocytoma: at the diagnosis in 3 cases, or during the follow up (after 6 to 192 months) in 6.

In 19 patients a genetic syndrome was found.

Conclusions: 31% of the patients discovered as a incidentalomas. The right adrenal was more affected. Between 2001 and 2011 more patients were diagnosed with pheochromocytoma and their study and staging were improved comparing with the period between 1986 and 2000. Given that the malignancy in a pheochromocytoma can be a late finding life long follow-up is mandatory.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O feocromocitoma é um tumor raro, com origem no tecido cromafin da medula da suprarrenal. Tem uma prevalência variável nos diferentes estudos, sendo de cerca de 0,1-0,6% nos doentes com hipertensão¹. Habitualmente são tumores benignos curáveis pela cirurgia; no entanto, se não corretamente diagnosticados e tratados, podem ter uma elevada taxa de mortalidade e morbidade.

O diagnóstico pode ser difícil devido à raridade do tumor e ao facto da apresentação clínica ser muito variável, fruto de uma secreção episódica e imprevisível de catecolaminas.

O quadro clínico típico, de paroxismos com cefaleias, hipersudorese e palpitações, está presente em apenas 24% dos casos².

Atualmente, devido à maior utilização dos meios de imagem, os feocromocitomas são frequentemente descobertos acidentalmente, muitas vezes ainda clinicamente silenciosos, podendo nestas circunstâncias ter um excelente prognóstico³.

Devido à heterogeneidade da apresentação clínica, à possível associação a síndromes hereditárias, ao facto da ocorrência rara de malignidade poder ser um evento tardio, e às diferentes abordagens possíveis desta doença, o Grupo de Estudos de Tumores da Suprarrenal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo decidiu efetuar um estudo multicêntrico retrospectivo, com o objetivo de obter um quadro da epidemiologia e da metodologia de abordagem destes tumores em Portugal.

Material e métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo, desenvolvido em 12 centros de endocrinologia, que incluiu doentes tratados entre 1986-2011. O diagnóstico de feocromocitoma constituiu o único critério de inclusão. Um dos centros incluiu 17 doentes apenas observados na área cirúrgica. Os casos foram identificados após

consulta dos processos clínicos, com registo dos dados referentes a: sexo, idade na altura do diagnóstico, história pessoal e familiar, forma de apresentação clínica, doseamentos laboratoriais, exames de localização, estudo genético, preparação pré-operatória, tipo de cirurgia e dados da anatomia patológica.

Delinearam-se 5 formas de apresentação inicial: HTA mantida, paroxismos típicos, deteção devido a suspeita clínica de formas familiares, outros sintomas, e tumores detetados acidentalmente. Consideramos, igualmente, a associação de 2 ou mais formas simultâneas de apresentação.

Incluíram-se os doseamentos urinários de catecolaminas totais, adrenalina, noradrenalina, dopamina, metanefrinas totais e fracionadas e ácido vanilmandélico; assim como os doseamentos plasmáticos de adrenalina, noradrenalina, metanefrinas, normetanefrinas e cromogranina A. Considerámos os resultados apenas qualitativamente, como normais ou elevados.

Avaliaram-se ainda os métodos de localização do tumor, estudo genético, tipo de preparação pré-operatória e abordagem cirúrgica utilizada. Com base na data do diagnóstico da doença, os doentes foram divididos em 2 períodos: 1986-2000 e 2001-2011. Comparamos alguns dados clínicos, analíticos, métodos de imagem, estudos genéticos e técnicas cirúrgicas entre os 2 períodos

Análise estatística

Os dados são fornecidos como médias e desvio-padrão, ou médias e intervalos, de acordo com o apropriado. Para o cálculo das médias, desvio-padrão e intervalos, foi utilizado o programa Excel®. Para as comparações estatísticas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

Tabela 1
Forma de apresentação clínica

Clínica (172 doentes)	Total	(%)
HTA mantida	37	(21,5)
HTA + paroxismos	14	(8)
HTA + paroxismos + outros sintomas	4	(2,3)
HTA + outros sintomas	12	(6,9)
Paroxismos isolados	17	(10)
Paroxismos + outros sintomas	4	(2,3)
Rastreio familiar	8	(4,6)
Outros sintomas	23	(13)
Dor abdominal/flanco	12	
Emagrecimento	2	
Hipersudorese	1	
Crise HTA	1	
Choque cardiogénico	1	
Hematúria	1	
Hipotensão	2	
Outros	3	
Incidentaloma	54	(31,3)

Resultados

Epidemiologia e dados clínicos

Identificámos 176 casos doentes, com idades compreendidas entre 17–90 anos, dos quais 105 (60%) eram mulheres. A idade média na altura do diagnóstico foi de $51,9 \pm 15,2$ anos.

Em 172 casos obteve-se o registo da forma de apresentação (ver tabela 1). Mais de metade dos doentes apresentava alguma forma de HTA sustentada e/ou associada a paroxismos. Dos 8 doentes (4,6%) cujo diagnóstico foi efetuado devido a suspeita da existência de síndromes genéticas, 5 pertenciam a famílias com neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM2A) e 3 apresentavam carcinoma medular da tireoide. Vinte e três doentes (13%) apresentavam outros sintomas, que podiam ou não ser atribuídos ao feocromocitoma.

Estudo laboratorial

Em 28 doentes (16%) não se obteve informação relativa a dados bioquímicos. Nos 148 restantes (84%), os mais frequentes foram doseamentos de adrenalina, noradrenalina, metanefrinas e normetanefrinas, na urina de 24 h (tabela 2). Num subgrupo de 52 doentes, em que os doseamentos foram efetuados por HPLC, com valores de referência semelhantes, comparou-se a sensibilidade das aminas e respetivos metabolitos para a deteção da doença. O teste mais sensível foi o doseamento de normetanefrina na urina de 24 h (tabela 3).

Tabela 2
Estudo hormonal pré-operatório (n = 148)

Aminas metabolitos	Valores ↑/(%) total efetuado
Adrenalina p	10/19 (52,6)
Noradrenalina p	12/20 (60)
Metanefrina p	9/11 (81,8)
Normetanefrina p	6/8 (75)
VMA u	22/34 (64,7)
Metanefrina totais u	34/39 (87,1)
Normetanefrina u	86/96 (89,5)
Metanefrina u	72/101 (71,2)
Catecolaminas u	5/6 (83,3)
Adrenalina u	52/87 (59,7)
Noradrenalina u	63/88 (71,5)
Dopamina u	3/13 (23)
Cromogranina A	2/3 (66,6)

Na 2.^a e 3.^a colunas são apresentados, respetivamente, o n.º dos doseamentos efetuados e % em relação ao total das determinações.

Tabela 3
Sensibilidade das aminas e seus metabolitos (urina 24h) para a deteção de feocromocitoma

Urina 24 h	N.º doentes com testes +	Sensibilidade (%)
Normetanefrinas	47/52	90
Metanefrinas	36/52	69
Adrenalina	27/52	51
Noradrenalina	36/52	69

Estudos de localização

Obtivemos informação dos estudos de localização em 164 doentes. O exame mais utilizado foi a tomografia axial computadorizada (TAC) em 129 doentes (78,6%), seguida da ressonância magnética (RMN) em 63 (38,4%). Cento e quarenta e cinco doentes (88,4%) efetuaram apenas um exame radiológico (TAC ou RMN) e em 28 casos (17%) foram ambos realizados (TAC e RMN). Em 155 doentes (correspondendo a 167 tumores) houve registo das dimensões do tumor no exame radiológico. A média em 167 tumores foi de $54,8 \pm 32,6$ mm (entre 11–200 mm). Comparando a média das dimensões dos tumores identificados com um único exame radiológico – $56,3 \pm 34,0$ mm (11–200) (em 134 tumores) – com a média das dimensões dos que fizeram ambos os exames – $43,4 \pm 19,2$ mm (11–100) (em 29 tumores) –, verifica-se que estes tinham menores dimensões, mas no limite da significância: $p=0,05$.

Em 84 doentes foi efetuado cintigrama com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG), utilizando ^{123}I ou ^{131}I . Em 6 doentes (7%) não houve fixação do radiofármaco pelo tumor; destes, num dos casos o tumor era bilateral. A dimensão média dos 7 tumores falsos negativos era de $39 \pm 20,4$ mm (20–80 mm). Em 4 doentes (4,7%), além da suprarrenal comprometida, houve também discreta fixação na suprarrenal contra lateral, sem doença.

Em 83 doentes (53,5%) a localização foi na suprarrenal direita, em 57 casos (36,7%) localizavam-se na suprarrenal esquerda, e em 11 doentes (7%) bilaterais. Os tumores localizados à direita mediam, em média, $53,6 \pm 32,1$ mm e à esquerda $59,8 \pm 34,1$ mm.

Tratamento médico pré-cirúrgico

Em 126 doentes havia o registo dos fármacos utilizados na preparação pré-operatória. A duração média do bloqueio dos receptores adrenérgicos antes da cirurgia, conhecida em 101 doentes, foi de $32,4 \pm 37,7$ (5–294) dias. A fenoxibenzamina em monoterapia foi utilizada em 82 doentes (65%) e associada a um β bloqueador em 37 casos (29,3%). Em 3 doentes (2,3%), a fenoxibenzamina foi associada a bloqueador β e outros anti-hipertensores. Foram utilizados em 4 doentes (3,1%) antagonistas $\alpha 1$ -seletivos associados a outros anti-hipertensores.

Tratamento cirúrgico

Centos e setenta e dois doentes foram submetidos a cirurgia e obtivemos informação do registo operatório em 166 casos. Setenta e quatro doentes (44%) foram submetidos a laparoscopia e 92 doentes (54%) a laparotomia.

Em 66 tumores abordados por laparoscopia, a média das dimensões foi de 42,8 mm (15–138) e em 94 tumores que efetuaram laparotomia, a média das dimensões foi de 63,2 mm (11–200), sendo a diferença significativa entre os 2 grupos ($p=0,0001$). Sete doentes efetuaram suprarrenalectomia simultânea de ambas as suprarrenais e 2 casos efetuaram suprarrenalectomia poupadora do córtex. Quatro doentes não realizaram cirurgia: 2 por recusa, um por ter um tumor considerado irrissecável e

Tabela 4

Dados e evolução de 9 doentes com feocromocitoma maligno

Dim (mm)/local	Meses até ao diag	Genes	Terapêutica	Seguimento (meses)	Localização metástases	Estado atual
140/Dta	6	SDHB neg	Cirurgia	18	Gânglio osso	†
90/Esq	0		Cirurgia MIBG	108	Fígado	†
110/Esq	17		Cirurgia	41	Pulmão	Vivo
74/Esq	0			59	Osso	Vivo
90/Esq	72		Cirurgia	111	Gânglio osso	+
45/Dta	84		Cirurgia MIBG	252	Osso	Vivo
150,80/Bil.	192	NEM 2 A	Cirurgia MIBG	276	Osso	Vivo
100/Esq	0	SDHB neg	Cirurgia	2	Fígado Cérebro	+
?/Esq	108		Cirurgia	168	Osso	Vivo

Tabela 5

Estudo genético

Gene	N.º doentes pesquisados	Estudo+	Tipo tumor (uni/bilateral)
RET	30/176	8	4/4
SDHB	20/176	2	2/0
SDHD	16/176	0	
NF1	5/176	4	4/0
VHL	18/176	2	1/1

Na 2.ª coluna é indicado o n.º de doentes estudados. Na 3.ª coluna, os doentes com presença de mutação.

o último por ter falecido antes da cirurgia (enfarte agudo do miocárdio).

Histologia

Cento e sessenta e três doentes (93%) tiveram o diagnóstico de feocromocitoma confirmado histologicamente.

Em 9 casos (5,2%) não houve acesso a histologia por terem sido operados noutros hospitais.

Malignidade

O diagnóstico de malignidade foi efetuado em 9 doentes (5%) (tabela 4), 4 mulheres e 5 homens, com idade média 51,8 ± 16,8 anos (23-71).

Em 3 casos (33%), a doença metastática foi identificada na altura do diagnóstico do feocromocitoma; nos restantes, o tempo até ao aparecimento de metástases, variou entre 6-192 meses.

Em 8 doentes (89%), os tumores eram unilaterais. Todos os doentes efetuaram cirurgia, com exceção do doente número 4, que tinha uma massa irressecável.

Três doentes (33%) realizaram uma ou mais sessões terapêuticas com MIBG após a cirurgia.

Quatro doentes morreram devido ao feocromocitoma maligno.

Estudo genético

Trinta e oito doentes (22%) efetuaram a pesquisa de mutações de um ou mais genes (tabela 5). Com base no estudo genético efetuado e em 2 doentes que já tinham diagnóstico prévio, foram identificados 16 casos com síndromes familiares. Cinco doentes com síndromes genéticas tinham tumores bilaterais, 4 dos quais com NEM tipo 2 A.

Atualmente, 13 doentes estão livres de doença, um teve uma recorrência, um está perdido para seguimento e um tem o diagnóstico de malignidade.

Evolução temporal – ano de diagnóstico do feocromocitoma

Em 170 doentes, foi conhecido o ano de diagnóstico da doença. Os doentes foram separados por 2 períodos e alguns dados

Tabela 6

Características dos doentes de acordo com o período temporal

	1986-2000 (n = 42)	2001-2011 (n = 128)
<i>Clinica: incidentalomas</i>	8/40 20%	42/126 33%
Paroxismos c/ou s/ HTA e/ou ots sintomas	10/40 25%	28/126 22%
HTA e/ou ots sintomas	14/40 35%	35/126 28%
<i>Bioq: s/estudo</i>	11/42 26%	15/128 12%
VMA	11/31 35%	23/113 20%
Metanefrinas p	1/31 3%	10/113 9%
Metanefrinas T (U)	17/31 55%	22/113 19%
Metanefrina fraccio (U)	9/31 29%	88/113 78%
Normetanefrina fraccio (U)	9/31 29%	82/113 73%
<i>Imagem: s/estudo</i>	6/42	6/128
TAC	31/36 86%	95/122 79%
RMN	8/36 22%	52/122 43%
MIBG	14/36 39%	66/122 54%
<i>Estudo genético</i>	8/42 19%	30/128 23%
Cirurgia: s/cirurgia ou desconhecida	6/42	5/128
Laparoscopia	5/36 12%	67/123 54%
Laparotomia	31/36 76%	56/123 46%

Na 2.ª e 3.ª colunas, o n.º de doentes que apresentava esse dado em relação ao n.º total efetuado e respetivas percentagens.

comparados (tabela 6). Quarenta e dois doentes diagnosticados entre 1986-2000 e 128 com o diagnóstico entre 2001-2011.

Discussão

Constatamos a grande variabilidade na expressão clínica deste tipo de tumores e o facto da apresentação clássica, com sintomatologia paroxística, ser relativamente pouco frequente. Esta realidade tem sido também referida em várias séries na literatura¹⁻⁴.

Com a crescente sofisticação dos exames de imagem e a sua maior utilização, o diagnóstico de incidentalomas é cada vez mais frequente.

A deteção acidental de massas da suprarrenal depende, sobretudo, da idade do doente e do tipo de exame radiológico^{5,6}; cerca de 5-7% dos incidentalomas são feocromocitomas^{7,8}. A frequência de feocromocitomas descobertos acidentalmente varia nas diferentes séries entre 11-57%^{1,4,9,10}. No nosso estudo, 30% dos feocromocitomas foram descobertos acidentalmente. Verificamos também que não só o n.º de diagnósticos de feocromocitoma aumentou no período de 2001-2011, como também estes foram mais vezes diagnosticados como incidentalomas. Pensamos que a melhoria dos cuidados de saúde em geral, associada a um aumento dos estudos de imagem, é responsável por este facto.

Tal como na experiência de outros centros^{1,4,9}, as maiores limitações do nosso estudo foram as análises laboratoriais. Foram utilizados vários métodos de doseamento (tanto das aminas como dos seus metabolitos) – nos diferentes centros, numa mesma época, e em cada centro, ao longo dos 25 anos em que se estende o estudo.

Verificámos também que doseamentos utilizando a mesma técnica laboratorial podiam ter diferentes valores de referência nos diversos hospitais.

Acresce ainda o facto de que, na interpretação de todos estes resultados, devemos ter em conta as várias causas potenciais de interferência^{11,12}, os níveis hormonais obtidos (n.º de vezes o máximo do normal)^{13,14} e o facto de que os feocromocitomas podem ter uma secreção episódica.

Todos esses fatores devem ser considerados quando interpretamos os resultados¹⁴, traduzindo a frequente dificuldade em estabelecer o diagnóstico definitivo.

Na nossa série, verificou-se que 28 doentes não tinham qualquer quantificação de aminas. A ausência de qualquer estudo bioquímico foi sobretudo notória quando a doença foi diagnosticada entre 1986-2000, em que mais de um quarto dos doentes não tinha qualquer estudo. Constatamos igualmente que, apesar um aumento do n.º de pedidos no 2.º período de tempo de diagnóstico, apenas num número muito reduzido de doentes efetuou o doseamento das metanefrinas plasmáticas, considerado hoje como um dos métodos mais sensíveis¹⁴⁻¹⁶. No entanto, o pedido dos doseamentos das metanefrinas e normetanefrinas fracionadas na urina de 24 h, igualmente com elevada especificidade e sensibilidade diagnóstica, tiveram um aumento marcado quando comparamos o ano de diagnóstico entre 1986-2000 com 2001-2011. Os metabolitos urinários das catecolaminas mostraram na nossa série uma sensibilidade inferior ao habitualmente referido¹⁷.

A TAC e a RMN são habitualmente altamente sensíveis para a localização destes tumores^{18,19}. Na nossa série, ambos os exames tiveram uma sensibilidade de 100%.

Como seria de esperar devido a um maior acesso a este exame, o estudo por RMN praticamente duplicou quando o diagnóstico foi efetuado entre 2001-2011.

Um dos motivos para a realização de TAC e RMN em 17% dos doentes poderá ter-se devido a menor dimensão dos tumores, embora a diferença de tamanho em relação aos tumores localizados por um único exame se situe no limite da significância.

A realização de cintigrafia com MIBG marcada com um isótopo de iodo (¹²³I ou ¹³¹I), como avaliação de base em todos os doentes, não é consensual²⁰. Aceita-se a sua indicação em casos de tumores de grandes dimensões e, consequentemente, maior probabilidade de malignidade, ou nos casos de elevada suspeita de doença multifocal^{11,14}.

O estadiamento da doença pelo MIBG foi efetuado em cerca de um terço dos doentes no período de 1986-2000 e em mais de metade dos doentes quando o diagnóstico foi efetuado após 2000.

A suprarrenal normal pode captar fisiologicamente a MIBG²¹. No nosso estudo, constatámos que em 4 doentes houve captação do MIBG pela suprarrenal não afetada.

Os falsos negativos no estudo dos feocromocitomas podem estar relacionados: com uma menor sensibilidade ao MIBG, a utilização concomitante de determinados fármacos²² e as pequenas dimensões dos tumores¹². A desdiferenciação das células do tumor com a falta dos grânulos de armazenamento das aminas pode ser uma causa para a menor sensibilidade do MIBG, no caso dos feocromocitomas malignos²².

No nosso estudo, houve 7% de falsos negativos na cintigrafia com MIBG. Não foi possível identificar os doentes que efetuaram ¹²³I ou ¹³¹I, pelo que não podemos aferir diferenças de sensibilidade entre os diferentes isótopos²¹. Em média, os tumores que não fixavam o marcador eram mais pequenos, o que pode justificar parcialmente este facto, mas houve um tumor com 80 mm cuja cintigrafia com MIBG foi negativa. A malignidade não foi uma possível explicação para os falsos negativos, já que os 3 doentes com feocromocitoma maligno que efetuaram uma cintigrafia com MIBG pré-operatória tinham captação do radiofármaco.

Tal como em outras séries, encontramos uma maior incidência de feocromocitomas à direita, não sendo conhecida nenhuma explicação plausível para este resultado^{4,23}.

A abordagem por via laparoscópica é hoje considerada a técnica de eleição, devido a menor risco e taxa de complicações, mesmo em tumores com mais de 6 cm de diâmetro, desde que não sejam invasivos²⁴. Constatamos que, entre nós, esta técnica tem vindo a ser progressivamente realizada, apenas em 12% dos doentes quando o diagnóstico foi efetuado entre 1986-2000 e em mais de 50% dos casos após o ano 2000; no entanto, as experiências são diferentes em cada hospital. Há centros que, por norma, utilizam a técnica por via laparoscópica, outros que recorrem mais a laparotomia; no cômputo geral, a relação entre abordagens por laparoscopia e por laparotomia na nossa casuística é semelhante (ou mesmo superior) à de outras séries descritas na literatura^{1,9}. Como seria de prever, a abordagem por via laparoscópica foi eleita em tumores de menores dimensões. Em caso de doença familiar, a suprarrenalectomia parcial poupadora do córtex da suprarrenal pode prevenir a deficiência permanente dos glucocorticoides, embora possa aumentar a incidência de recorrência do tumor¹⁴⁻¹⁶. Recentemente, uma grande série publicada em 2014²⁵ sugere que a suprarrenalectomia poupadora do córtex no contexto de doença familiar não tem maior risco de recorrência com a vantagem de menor risco de insuficiência suprarrenal. Na nossa série, apenas 2 doentes efetuaram este tipo de cirurgia, um dos quais com NEM 2 A.

A incidência de malignidade no feocromocitoma é muito variável nos diferentes estudos, situando-se entre 3-36%^{14,26-30}, dependendo dos critérios de referência, do tempo de seguimento e da presença de determinadas mutações genéticas. O diagnóstico de malignidade baseia-se na presença de tecido cromafin em locais onde habitualmente este não se encontra^{26,27}. Este diagnóstico significa uma taxa de sobrevida aos 5 anos, entre os 34 e os 60%^{14,26}. No nosso estudo, 5% dos doentes tinham feocromocitoma maligno; num dos doentes, o diagnóstico foi efetuado 16 anos após a cirurgia. Assim, na ausência de critérios histopatológicos seguros, e dado que a malignidade pode ser um evento tardio, o seguimento destes doentes deve ser indefinido^{14,23}.

Até 2002, considerava-se que 10% dos feocromocitomas eram hereditários; atualmente, pensa-se que cerca de 20-30% serão portadores de formas hereditárias^{14,30}. Esta alteração foi motivada pela descrição, a partir de 2000, de formas familiares ligadas à succinato desidrogenase mitocondrial e, sobretudo, pela deteção de mutações germinativas em doentes com feocromocitomas aparentemente esporádicos e história familiar negativa³⁰.

O rastreio genético, em casos de formas aparentemente esporádicas de feocromocitoma, não é consensual^{14,30,31}; no entanto, não tivemos qualquer dúvida que foi escasso na nossa série: apenas 8 doentes efetuaram algum tipo de estudo genético quando diagnosticados entre 1986-2000. Apesar do rastreio ter melhorado no 2.º período de tempo, mesmo assim, só 23% dos doentes efetuaram a pesquisa de mutações de um ou mais genes. A data do estudo genético foi em alguns doentes efetuada posteriormente ao diagnóstico, pelo que a comparação entre os 2 períodos pode não ser correta. Detetámos apenas 9% de síndromes familiares. Sem dúvida, um dos principais motivos foi incluir vários doentes diagnosticados anteriormente a 2002, a evolução contínua e muito recente nesta área, e o facto do estudo genético como «standard of care» apenas passar a ser preconizado recentemente. É geralmente referida a maior probabilidade de existirem tumores bilaterais e tumores multifocais nas formas familiares³¹; nos nossos casos, em 16 doentes com formas genéticas, 5 tinham tumores bilaterais: 4 casos de MEN tipo 2 A e um doente com Von Hippel-Lindau (VHL).

Os casos associados a mutações do SDHB são caracterizados por um alto potencial maligno^{16,32,33}; na nossa série, os 2 doentes identificados com este tipo de mutações mantêm-se atualmente livres de doença e os 2 doentes com feocromocitoma maligno testados para essa mutação tiveram um resultado negativo.

Conclusão

Este estudo confirma a multiplicidade de apresentação clínica do feocromocitoma e o número significativo de diagnósticos efetuados no decurso de estudos imagiológicos.

Na abordagem destes doentes, é fundamental a utilização de métodos bioquímicos e imagiológicos adequados e sensíveis, de forma a não deixar escapar o diagnóstico de um feocromocitoma.

Dado que a malignidade se pode tornar evidente somente após muitos anos de diagnóstico, o seguimento destes doentes deve ser mantido durante toda a sua vida.

Com a maior facilidade na realização de estudos genéticos e na sua acessibilidade, estes deverão ser propostos a todos os doentes com feocromocitoma esporádico.

Com o maior acesso aos cuidados médicos e o avanço do conhecimento e tecnologia, notamos um aumento do n.º de diagnósticos, e um melhor estudo e estadiamento destes doentes.

Não podemos deixar também de referir a grande dificuldade e as enormes limitações destes estudos retrospectivos: é frequente a falta de dados nos registos e a referência de exames incompletos. Simultaneamente, com a evolução do conhecimento o tipo de estudo analítico e imagiológico vai variando, sendo também dependente da experiência dos diferentes serviços hospitalares.

Este tipo de estudo retrospectivo tem o enorme mérito de mostrar a experiência e a prática nos vários centros, a sua evolução ao longo do tempo, assim como permitir o reconhecimento de lacunas, com as consequentes oportunidades de correção e de atualização dos profissionais envolvidos.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

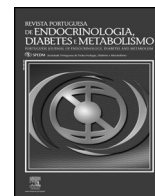
Agradecimentos

O Grupo de Estudos da Suprarrenal agradece o apoio prestado à Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Bibliografia

1. Kopschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: Data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:355–61.
2. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: A retrospective study of 41 patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:681–6.
3. Grozinsky-Glasberg S, Szalat A, Benbassat CA, Gorstein A, Wienstein R, Hirsch D, et al. Clinically silent chromaffin- cell tumors: Tumor characteristics and long term prognosis in patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:739–44.
4. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A, the National Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. Pheochromocytoma in Italy: A multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:619–24.
5. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159–85.
6. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Hstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumours: An institutional perspective. *Surgery.* 1991;110:1014–21.
7. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:233–43.
8. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851–70.
9. Kim KH, Chung JS, Kim WT, Oh CK, Chae YB, Yu HS, et al. Clinical experiences of pheochromocytoma in Korea. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):45–50.
10. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahan AH. Comparison of CT Findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:684–8.
11. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665–75.
12. Plouin PF, Roqueplo AP. Initial work-up and long term follow up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):412–34.
13. Kannan S, Puryrsko A, Faiman C, Remer EM, Shah L, Bena J, et al. Biochemical and radiological relationships in patients with pheochromocytoma: Lessons from a case control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:790–6.
14. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92–102.
15. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson B-G, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: Current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13:779–93.
16. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42.
17. Schwartz GL. Screening for adrenal-endocrine hypertension: Overview of accuracy and cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:279–94.
18. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF. Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med.* 2000;160.
19. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR. The incidental adrenal mass. *Radiol Clin North Am.* 1996;34(5):1037–54.
20. A. van Berkel, K. Pacak, J.W.M. Lenders. Should every patient diagnosed with a pheochromocytoma have a 123I-MIBG scintigraphy? *Clinical Endocrinology (Oxf)* May 5 doi:10.1111/cen.12482.
21. Arnold F Jacobson, Hsiaowei Deng, John Lombard, Harry J. Lessig and Richard R. Black. 1123 – Meta-iodobenzilguanidine Scintigraphy for the Detection of Neuroblastoma and Pheochromocytoma: Results of a Meta-Analysis. *J. C. End. Metab.* June 1010; 95(6):2596–606.
22. Bas Havekes, Kathryn King, Edwin W. Lai Johannes A. Romijn, Eleonora P.M. Corssmit and Karel Pacak. New Imaging Approches to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clin Endocrinology (Oxf)* 2010; 72(2): 137–45.
23. Laurence Amar, Aude Servais, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Franck Zinzindohoue, Giles Chatellier, Pierre François Plouin. Year of Diagnosis. Features at Presentation and Risk of Recurrence in Patients with Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma. *J. C. End. Metab.* 2005;90:2110–6.
24. Solozano CC, Lew JI, Wilhelm SM, Summer W, Huang W, Wu W, et al. Outcomes of pheochromocytoma management in the laparoscopic era. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):3004–10.
25. Castinetti F, Xiao-Ping QI, Walz MK, Maia AL, Sanso G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: An international retrospective population study. *Lancet Oncol.* 2014;15:648–55.
26. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NV, Dahia PL, de Krijger R, et al. Malignant pheochromocytoma: Current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:423–36.
27. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Updates. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1272–84.
28. Golstein RE, O'Neil JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1999;229(6):755–66.
29. Proye C, Vix M, Goropoulos A, Kerlo P, Lecome-Houcke M. High incidence of malignant pheochromocytoma in a surgical unit. 26 cases out of 100 patients operated from 1971 to 1991. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:651–63.
30. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812–8.

31. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:699–705.
32. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bettherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3822–8.
33. Timmers HJ, Kozupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams K, Solis D, et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):779–86.



Artigo original

Hiperaldosteronismo primário: resultados do primeiro estudo multicêntrico português realizado pelo Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal



Vera Fernandes^{a,b,c,1}, Tiago Silva^{d,1}, Diana Martins^e, Diana Gonçalves^f, Raquel Almeida^g, Ana Margarida Monteiro^a, Carolina Neves^h, Helder Simões^{i,j}, Pedro Marques^k, Filipa Serra^j, Maria Lopes Pereira^{a,*} e Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal

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

^b Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal

^c ICVS/3B's – Laboratório Associado do Governo Português, Braga/Guimarães, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^e Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^f Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^g Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^h Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

ⁱ Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

^j Serviço de Endocrinologia, Hospital de Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^k Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 1 de março de 2016

Aceite a 26 de maio de 2016

On-line a 22 de junho de 2016

Palavras-chave:

Hiperaldosteronismo primário

Renina

Aldosterona

Adrenalectomia

Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides

R E S U M O

Introdução: O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a causa mais frequente de hipertensão arterial (HTA) secundária. Contudo, não foi ainda realizado em Portugal nenhum estudo multicêntrico de HAP.

Objetivos: Caracterizar uma população de doentes com HAP, avaliando apresentação clínica, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e seguimento.

Métodos: Estudo retrospectivo e multicêntrico dos doentes com HAP seguidos em 9 hospitais nacionais à data da colheita dos dados.

Resultados: Dos 63 doentes incluídos, a idade média ao diagnóstico foi $52,1 \pm 13,1$ anos, 9,9 anos após o diagnóstico da HTA. Ao diagnóstico, 37 (60,7%) manifestavam HTA, 11 (22,9%) HTA resistente e 20 (32,8%) hipocaliemia (média 3,2 mmol/L). Analiticamente, a mediana da aldosterona sérica foi de 33,4 ng/dL, atividade da renina plasmática (ARP) 0,2 ng/mL/h e rácio aldosterona/ARP 97,1. Quanto às provas confirmatórias, 55 foram submetidos a infusão salina (positiva: 84,4%) e 14 a prova do captopril (positiva: 85,7%). O estudo imagiológico revelou adenoma(s) em 55 casos, hiperplasia em 2 e patologia bilateral em 8. O cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 9 doentes (14,5%) e conclusivo num caso. A cintigrafia com iodocolesterol foi realizada em 14 casos (22%), 9 com fixação unilateral e 4 sem fixação. Adrenalectomia laparoscópica foi opção terapêutica em 28 doentes (58,3%) e tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides em 20 (41,7%). Os primeiros manifestavam menor duração de HTA (8 versus 14 anos, $p=0,002$), maior prevalência de terapêutica anti-hipertensiva ao diagnóstico (100 versus 75%, $p=0,009$) e maiores dimensões tumorais (1,8 versus 1,5 cm, $p=0,022$). No seguimento, verificou-se uma tendência para maior proporção de doentes sem melhoria da HTA no tratamento médico (29,4 versus 7,4%, $p=0,089$).

Conclusão: O primeiro estudo multicêntrico português sobre HAP sugere que este continua subdiagnosticado e com atraso significativo até ao diagnóstico. Os casos com tratamento cirúrgico apresentaram doença mais agressiva e maior tendência para melhoria da hipertensão.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: maria.lpereira@hotmail.com (M. Lopes Pereira).

¹ Co-primeira autoria.

Primary Aldosteronism: results from the first Portuguese multicentre study by the adrenal tumour study group

A B S T R A C T

Keywords:

Primary aldosteronism
Renin
Aldosterone
Adrenalectomy
Mineralocorticoid receptor antagonists

Introduction: Primary Aldosteronism (PA) is the most prevalent cause of secondary hypertension. Nevertheless, there is no portuguese multicenter study characterizing PA patients.

Aims: To characterize the clinical presentation, diagnostic workup, treatment and follow-up of patients with confirmed PA.

Methods: Retrospective multicenter study of PA patients followed in 9 portuguese hospitals.

Results: Sixty-three cases were selected with a mean age of diagnosis of 52.1 ± 13.1 years, 9.9 years after the diagnosis of hypertension. At presentation, 37 cases (60.7%) had hypertension, 11 (22.9%) had resistant hypertension and 20 (32.8%) of patients had hipokalemia (mean 3.2 mmol/L). Baseline laboratory showed a mean serum aldosterone of 33.4ng/dL, plasmatic renin activity (PRA) of 0.2ng/mL/h with an aldosterone/PRA ratio of 97.1. Confirmatory testing was performed with saline infusion in 55 patients (positive in 84.4%) and captopril test in 14 (positive in 85.7%). Imaging showed adenomas in 55 cases, hyperplasia in 2 and bilateral cases in 8. Arterial venous sampling (AVS) was performed in 9 patients (14.5%) and was conclusive in 1. Iodocholesterol scintigraphy was done in 14 cases (22%) with unilateral fixation in 9 and no fixation in 4. Patients were treated with laparoscopic adrenalectomy in 28 cases (58.3%) and mineralocorticoid receptor antagonists in 20 cases (41.7%). The surgical treated group had less duration of hypertension (8 versus 14 years, $p = 0.002$), higher prevalence of anti-hypertensive drugs at presentation (100 versus 75% $p = 0.009$) and bigger tumour size (1.8 versus 1.5 cm, $p = 0.022$). During follow-up there was a trend towards a greater proportion of patients with no hypertension improvement in the medical treatment group (29.4% versus 7.4%, $p = 0.089$).

Conclusion: This is the first Portuguese PA multicenter study. It suggests that PA remains an under-diagnosed condition with a significant delay in diagnosis. Surgical treated patients had a more aggressive disease and showed a trend towards better hypertension control.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) caracteriza-se pela produção inapropriada e parcialmente autónoma de aldosterona face ao sistema renina-angiotensina¹. O HAP foi inicialmente considerado uma causa rara de hipertensão arterial (HTA) endócrina, associada geralmente a aldosteronoma e hipocaliemia. Após a introdução na prática clínica do rastreio bioquímico desta condição, observou-se um aumento significativo da sua prevalência (5-15 vezes), e verificou-se que se associava mais frequentemente a hiperplasia suprarrenal e normocaliemia². Hoje, o HAP é apontado por diversos autores como a causa mais frequente de HTA secundária, com uma prevalência nesse grupo entre 4,3-9,5%³.

Vários estudos retrospectivos sugerem que o risco cardiovascular poderá ser superior nos casos de HAP face a doentes com HTA essencial. Estes doentes apresentam maior grau de hipertrofia ventricular esquerda⁴ e incidências superiores de acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio não fatal e fibrilação auricular⁵. No entanto, o tratamento do HAP, médico ou cirúrgico, traduz-se numa diminuição significativa deste risco a longo prazo⁶, destacando a importância do diagnóstico e tratamento atempados desta entidade.

Apesar do referido, não existem publicados em Portugal estudos multicêntricos de HAP. Assim, o presente estudo teve como objetivo caracterizar a apresentação clínica, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e seguimento dos casos de HAP numa amostra multicêntrica portuguesa. Teve ainda como objetivo comparar os desfechos clínicos dos doentes com HAP, de acordo com tipo de tratamento instituído (médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides versus tratamento cirúrgico).

Métodos

Realizou-se um estudo observacional, multicêntrico e retrospectivo dos doentes com diagnóstico de HAP seguidos em 9 hospitais

nacionais. Os hospitais representados no Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal (GET-SR) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo foram convidados a participar no estudo. Os hospitais que contribuíram para a realização deste estudo foram: Centro Hospitalar do Porto, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar de São João, Hospital de Braga, Hospital Curry Cabral, Hospital de Egas Moniz, Hospital das Forças Armadas, Hospital Garcia de Orta e Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

O período para seleção de doentes e colheita de dados dos casos com diagnóstico de HAP nos diferentes hospitais decorreu entre maio e outubro de 2015. Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico conhecido de HAP nos diferentes hospitais aquando do período de estudo, tendo sido incluídos os casos de HAP diagnosticados entre 1997-2015. O valor de referência para a razão aldosterona/renina usado teve por base as orientações da Endocrine Society¹, considerando, para cada razão calculada, as unidades desses doseamentos. Considerou-se critério de exclusão a ausência de prova confirmatória de HAP. As provas de sobrecarga salina, prova do captopril e prova postural foram realizadas e interpretadas como descrito nas orientações da Endocrine Society¹.

As variáveis sociodemográficas e relativas aos antecedentes pessoais, apresentação clínica, avaliação laboratorial e imagiológica ao diagnóstico, provas realizadas, tratamento instituído e seguimento, foram analisadas recorrendo-se ao processo clínico de cada doente. Dado que não se conhecia o controlo tensional dos doentes, classificou-se a HTA como resistente se o doente possuía pelo menos 4 anti-hipertensores, incluindo um diurético.

De seguida, efetuou-se um estudo comparativo de acordo com a orientação terapêutica (tratamento médico versus cirúrgico). No grupo sob tratamento cirúrgico, a HTA considerou-se curada se o doente deixou de necessitar de fármacos anti-hipertensores ao longo do período de seguimento do estudo; melhorada se diminuiu o número de fármacos; e sem alterações se manteve a terapêutica anti-hipertensora prévia ao tratamento instituído. No grupo

sob tratamento médico, a HTA foi classificada como controlada ou melhorada versus sem alterações. Da mesma forma, no seguimento, a hipocaliemia foi classificada como curada (tratamento cirúrgico) ou controlada sem suplementos (apenas sob tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides) versus controlada com suplementos orais de potássio.

Os dados foram colhidos numa base de dados previamente realizada com o programa Microsoft Office Excel® 2011. Para a análise estatística recorreu-se ao programa estatístico IBM® SPSS® Statistics v. 22. Os dados relativos às variáveis categóricas foram sumariadas em tabelas de frequências. Relativamente às variáveis contínuas, avaliou-se a normalidade da distribuição através do teste de Kolmogorov-Smirnov e descreveram-se na forma de média \pm desvio padrão, ou mediana e amplitude interquartil (AIQ). Na análise inferencial recorreu-se ao teste qui-quadrado de Pearson e ao teste exato de Fisher para avaliar a associação entre 2 variáveis qualitativas. O teste t-student foi utilizado para a comparação de médias entre variáveis com distribuição normal e os testes não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram usados para o estudo de variáveis com uma distribuição não normal.

Considerou-se existir significância estatística para valores de $p < 0,05$ e tendência estatisticamente significativa para valores de $0,1 < p \leq 0,05$.

Durante todas as fases de elaboração do estudo foram respeitadas os princípios éticos e deontológicos referentes à boa prática de recolha e análise estatística dos dados.

Resultados

Dos 99 doentes com HAP selecionados, 36 não apresentavam registos de prova confirmatória, pelo que foram excluídos. Obteve-se, assim, uma amostra final constituída por 63 doentes.

A prevalência do sexo feminino foi de 65,1% (41/60) e a idade média ao diagnóstico do HAP foi de $52,1 \pm 13,1$ anos, variando de 18-78 anos.

Forma de apresentação do hiperaldosteronismo primário e antecedentes

A forma de apresentação do HAP mais frequente foi a HTA, presente em 37 dos 61 casos (60,7%). A hipocaliemia foi a segunda forma de apresentação mais frequente, estando presente em 20 casos (32,8%), dos quais 9 apresentavam HTA. Como terceira forma de apresentação destaca-se o diagnóstico de HAP na sequência de estudo de incidentaloma da suprarrenal em 13,1% dos casos (tabela 1).

Nos doentes com HTA, a média das idades aquando do diagnóstico de HTA foi de $41,1 \pm 10,6$ anos, variando de 16-68 anos. A mediana da duração da HTA aquando do diagnóstico do HAP foi de 9,9 anos (AIQ: 7-16), variando de 0,6-45 anos. Uma elevada proporção de doentes (87,3%) estava medicada com anti-hipertensores ao diagnóstico do HAP. A grande maioria, 88,5%, necessitavam de pelo menos 2 anti-hipertensores, mais de metade (52%) estava medicada com pelo menos 3 fármacos e 22,9% apresentavam HTA resistente. De referir que 7 doentes (14,6%) estavam medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico. Dos 11 casos com HTA resistente ao diagnóstico, 3 estavam medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides.

Onze doentes (17,5%) tinham antecedentes descritos de doença cardiovascular (DCV) ao diagnóstico, nomeadamente insuficiência cardíaca (4), enfarte agudo do miocárdio (3), acidente vascular cerebral (2) e fibrilação auricular (2). A doença renal crónica (DRC) foi diagnosticada em 3 casos (4,9%). A retinopatia hipertensiva

Tabela 1

Apresentação clínica, antecedentes pessoais e familiares dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
Variáveis demográficas		
<i>Sexo</i>		
Feminino	41	65,1
Masculino	22	34,9
<i>Idade diagnóstico HAP, anos (n = 62) (média \pm DP)</i>	$52,1 \pm 13,1$	
Apresentação/antecedentes		
<i>Forma apresentação (n = 61)¹</i>		
Incidentaloma	8	13,1
HTA	37	60,7
Hipocaliemia	20	32,8
Evento vascular	1	1,6
Outras (rabdomiólise, alcalose metabólica, tetraparésia)	4	6,6
<i>Idade diagnóstico HTA, anos (n = 54) (média \pm DP)</i>	$41,1 \pm 10,6$	
<i>Duração HTA ao diagnóstico, anos (n = 55) (md AIQ)</i>	9,9 (7-16)	
<i>DCV associadas (n = 11)</i>		
Insuficiência cardíaca	4	36,4
EAM	3	27,3
AVC	2	18,2
FA	2	18,2
<i>DRC (n = 61)</i>	3	4,9
<i>RP hipertensiva (n = 60)</i>		
Sim	2	3,3
Não	22	36,7
Desconhecido	36	60,0
<i>Anti-hipertensores ao diagnóstico (n = 63)</i>	55	87,3
<i>N.º anti-hipertensores ao diagnóstico (n = 48)</i>		
1	6	12,5
2	17	35,4
3	10	20,8
4	10	20,8
5	3	6,3
6	2	4,2
<i>HTA resistente ao diagnóstico (n = 48)</i>	11	22,9
<i>Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico (n = 48)</i>	7	14,6
<i>História familiar DCV (n = 55)</i>		
Sim e < 40 anos	1	1,8
Sim e > 40 anos	2	3,6
Sim e idade desconhecida	4	7,3
<i>História familiar HTA (n = 55)</i>		
Sim e 20-40 anos	2	3,6
Sim e > 40 anos	7	12,7
Sim e idade desconhecida	11	20,0

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; DCV: doenças cardiovasculares; DP: desvio-padrão; DRC: doença renal crónica; Md: mediana; RP: retinopatia.

foi detetada em 2 dos 24 casos com registo de rastreio (8,3%) (tabela 1).

Relativamente à história familiar, verificou-se que 7 doentes tinham antecedentes familiares de DCV (um com DCV antes dos 40 anos, 2 com DCV após os 40 anos e 4 com DCV em idade desconhecida). A prevalência de HTA em familiares revelou-se mais significativa, sendo que 20 doentes tinham este antecedente (2 com HTA diagnosticada em familiares entre os 20-40 anos, 7 com idade superior a 40 anos e 11 em idade desconhecida). Nenhum doente apresentava antecedentes familiares de HAP.

Avaliação ao diagnóstico

A avaliação laboratorial ao diagnóstico encontra-se na tabela 2. De destacar o valor mediano da aldosterona sérica de $33,4 \text{ ng/dL}$ (20,4-53) e a média do potássio sérico de $3,2 \pm 0,7 \text{ mmol/L}$.

Na avaliação da cossecreção de cortisol, 3 casos (18%) apresentaram prova de frenação nocturna com 1 mg de dexametasona positiva (cortisol $\geq 1,8 \text{ ng/dL}$). Estes casos apresentavam nódulos com tamanho mediano de 3,7 cm (2,8-5,2) versus 1,8 cm (1-3) no

Tabela 2
Avaliação laboratorial e imagiológica dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
Diagnóstico – laboratorial		
<i>Valores basais</i>		
Aldosterona sérica, ng/dL (n = 63) (med[AIQ])	33,4 (20,4-53)	
Aldosteronúria, mcg/24 h (n = 23) (med[AIQ])	42 (25-59)	
ARP, ng/mL/h (n = 18) (med[AIQ]) ^a	0,2 (0,2-0,2)	
Rácio aldosterona/ARP (n = 20) (med[AIQ])	97,1 (74-336,3)	
K ⁺ sérico, mmol/L (n = 60) (média ± DP)	3,2 ± 0,7	
Creatinina, mg/dL (n = 58) (med[AIQ])	0,77 (0,7-0,9)	
ACTH, pg/mL (n = 31) (med[AIQ])	16,8 (10,9-25,1)	
Cortisol sérico, ng/mL (n = 32) (med[AIQ])	13,2 (11,2-17,2)	
Cortisol livre urinário, mcg/24 h (n = 26) (med[AIQ])	63,3 (38,1-87,5)	
<i>Provas</i>		
1. Estudo do hiperaldosteronismo		
<i>Prova infusão salina (n = 60)</i>	55	91,7
<i>Resultado prova infusão salina (n = 45)</i>		
Aldosterona < 5 ng/dL	0	0
Aldosterona 5-10 ng/dL	7	15,6
Aldosterona > 10 ng/dL	38	84,4
Prova captopril (n = 59)	14	23,7
Prova captopril positiva (supressão < 30%) (n = 14)	12	85,7
Prova postural (n = 62)	20	32,3
Prova postural sugestiva APA (n = 19)	11	57,9
2. Estudo do hiper cortisolismo		
<i>Prova frenação noturna 1 mg dexametasona (n = 17)</i>		
Cortisol ≥ 1,8 ng/mL	3	17,6
Diagnóstico – imagem		
<i>Exame imagem</i>		
TC	56	88,9
RM	7	11,1
<i>Resultado exame imagem</i>		
Adenoma	55	87,3
Hiperplasia	2	3,2
Normal	3	4,8
Outra	3	4,8
<i>Localização da lesão no estudo imagiológico (n = 59)</i>		
Esquerda	20	33,9
Direita	31	52,5
Bilateral	8	13,6
<i>Dimensões nódulo, cm (n = 57) (med[AIQ])</i>	1,7 (1,3-2,0)	
Diagnóstico – outros		
<i>Cateterismo SR (n = 58)^b</i>		
Sem ACTH	2	3,4
Com ACTH	7	12,1
<i>Cateterismo com sucesso (n = 9)</i>	1	11,1
<i>Cintigrafia com iodocolesterol (n = 63)</i>		
Com dexametasona	10	15,9
Sem dexametasona	4	6,3
<i>Fixação cintigrafia com iodocolesterol</i>		
SR Direita	7	50
SR Esquerda	2	14,3
Bilateral	1	7,1
Sem captação	4	28,6

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; ARP: atividade da renina plasmática; DP: desvio-padrão; Md: mediana; RM: ressonância magnética; SR: suprarrenal; TC: tomografia computadorizada.

^a O doseamento de renina ativa foi efetuado em 44 casos, contudo, foram utilizadas diferentes unidades, não sendo possível a apresentação destes resultados.

^b Local de realização do cateterismo das veias suprarrenais: Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (2 casos); Hospital Garcia de Orta (5 casos) e Centro Hospitalar de São João (2 casos).

grupo com rastreio negativo, e em 2 deles (66,7%) a ACTH era inferior a 10 pg/mL.

Relativamente às provas confirmatórias, 55 doentes foram submetidos a teste de infusão salina. Dos 45 doentes com resultado reportado, 84,4% apresentaram aldosterona > 10 ng/dl às 4 h e 15,6% doseamentos de aldosterona entre 5-10 ng/dL. Já a prova com captopril foi realizada em 14 doentes, tendo sido positiva (supressão inferior a 30%) em 12 (85,7%). Houve 8 casos submetidos a ambas

as provas (motivo desconhecido), havendo concordância de resultados em 75% dos mesmos.

Relativamente à localização e caracterização do HAP, verificou-se que a maioria dos doentes (88,9%) foi avaliada com tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais e apenas 11,1% com ressonância magnética. O estudo imagiológico revelou adenoma em 55 doentes (87,3%), hiperplasia em 2 (3,2%) e não revelou alterações em 3 (4,8%). Oito doentes apresentavam patologia bilateral no estudo de imagem (6 com adenomas, um com hiperplasia, um com «outra»). A mediana das dimensões do nódulo dominante nos 53 casos com nódulos detetados por exame de imagem foi de 1,7 cm (1,3-2,0), variando de 0,7-8,3 cm.

Vinte doentes foram submetidos a prova postural, tendo esta sido sugestiva de aldosteronoma (variação aldosterona negativa ou positiva, mas inferior a 30%) em 11.

O cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 9 doentes (14,5% dos casos), 2 com administração de ACTH durante o procedimento. Nos referidos casos, as dimensões dos nódulos variaram entre 0,7-8,3 cm e 2 casos apresentavam patologia bilateral. O procedimento foi conclusivo em apenas um caso (lateralização esquerda). Nos restantes 8 casos não foi possível a cateterização correta de ambas as veias suprarrenais. A cintigrafia com iodocolesterol foi realizada em 5 centros em 14 doentes (22,2% dos casos), 10 com administração de dexametasona. As dimensões dos nódulos variaram entre 0,78-5,2 cm e 3 casos manifestavam patologia bilateral. A captação foi unilateral em 9 (64,3%), bilateral em um (7,1%) e ausente em 4 (28,6% – nódulos com dimensões entre 1,5-1,8 cm). No caso de captação bilateral, a cintigrafia foi realizada com administração de dexametasona, tal como em 3 dos 4 casos sem captação. Globalmente, observou-se concordância da captação funcional da cintigrafia com iodocolesterol com a demonstração anatómica em TC em 50%. Nos casos operados com cintigrafia prévia, observou-se concordância entre a fixação unilateral e a presença de adenoma após adrenalectomia em 83% (5/6). No outro caso de fixação unilateral, o resultado de anatomia-patológica foi hiperplasia adrenal.

Tratamento e seguimento

Previamente à orientação terapêutica definitiva, 34 doentes iniciaram tratamento com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (32 com espironolactona, dose média de 62,5 mg/dia, e 2 com eplerenona, um com 25 e outro 50 mg/dia) e 19 necessitam de terapêutica de reposição com cloreto de potássio (dose mediana de 2.400 mg/dia).

A maioria dos doentes, 58,3% (28/48), foi orientada para tratamento cirúrgico, em todos os casos por laparoscopia, e os restantes foram medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (tabela 3). Relativamente a complicações no pós-operatório, foi descrito apenas um caso de hemorragia. De 25 resultados de anatomia patológica disponíveis, 23 revelaram adenoma e 2 hiperplasia adrenal. Estes 2 últimos casos corresponderam a um caso presuntivo pré-cirúrgico de aldosteronoma (adenoma em estudo imagiológico de TC) e a outro caso com lesão adrenal esquerda infracentimétrica em ressonância magnética, não classificada como adenoma ou hiperplasia, e com estudo complementar não conclusivo.

Independentemente do tratamento instituído, verificou-se cura da HTA em 31,3% (17/58), melhoria em 54,2% (25/58) e ausência de melhoria em 14,7% (7/58). Já no que se refere à hipocaliemia, verificou-se cura em 35,3% (12/34), controlo sem suplementação de comprimidos de KCl em 52,9% e necessidade de suplementos em 11,8%. A mediana do tempo de seguimento situou-se nos 2,5 anos (1-5,3), variando de 0-18 anos.

Tabela 3

Orientação terapêutica e seguimento dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
Tratamento		
Suplementação com KCl (prévio ao tratamento) (n = 50)	19	38
Dose KCl, mg/dia (prévio ao tratamento) (n = 19) (med[AIQ])	2.400 (1.800-3.600)	
Tratamento (n = 48)		
Cirúrgico (laparoscopia)	28	58,3
Médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides	20	41,7
Complicações pós-operatórias (n = 21)		
Hemorragia	1	4,8
Anatomia patológica		
Adenoma	23	92
Hiperplasia	2	8
Aldosterona sérica pós-operatório, ng/dL (n = 14) (med[AIQ])	7,7 (2,8-15,3)	
Seguimento		
Follow-up HTA (n = 58)		
Curada	17	31,3
Melhorada	25	54,2
Sem alterações	7	14,6
Follow-up hipocaliemia (n = 34)		
Curada	12	35,3
Controlada sem suplementos	18	52,9
Controlada com suplementos	4	11,8

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; Md: mediana.

Tratamento médico versus tratamento cirúrgico

De seguida, procedeu-se a uma análise comparativa entre os doentes orientados para tratamento cirúrgico e aqueles meditados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (tabelas 4 e 5).

A prevalência do sexo feminino no grupo orientado para tratamento cirúrgico foi significativamente superior do que no grupo orientado para tratamento médico (78,6 versus 50%, $p=0,038$). Verificou-se uma tendência estatisticamente significativa para idade de diagnóstico mais elevada no grupo de doentes orientado para tratamento médico ($54,2 \pm 15,8$ anos versus $47,5 \pm 9,3$ anos, $p=0,074$), não havendo diferenças estatisticamente significativas

entre os grupos relativamente à idade de diagnóstico da HTA. Por outro lado, a duração da HTA aquando do diagnóstico do HPA foi significativamente superior no grupo orientado para tratamento médico (14 [10-21,5] anos versus 8 [4-13] anos, $p=0,002$).

Relativamente à forma de apresentação, constatou-se que a HTA foi significativamente mais prevalente no grupo orientado para tratamento cirúrgico (85,2 versus 42,1%, $p=0,002$) e uma maior proporção destes doentes estava sob fármacos anti-hipertensores ao diagnóstico (100 versus 75%, $p=0,009$).

O doseamento de creatinina ao diagnóstico foi tendencialmente superior no grupo orientado para tratamento médico (0,89 [0,7-1,8] mg/dL versus 0,72 [0,6-0,8] mg/dL, $p=0,059$). As dimensões do nódulo foram significativamente superiores no grupo submetido a tratamento cirúrgico (1,8 [1,5-2,4] cm versus 1,5 [1,0-1,8] cm, $p=0,022$).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente a outras formas de apresentação, doenças associadas e antecedentes familiares, doseamentos laboratoriais, dose de suplementação com cloreto de potássio, número de anti-hipertensores e testes diagnósticos.

No que concerne ao seguimento, a análise inferencial revelou que aqueles submetidos a adrenalectomia apresentaram tendência para melhores resultados quanto à cura ou melhoria da HTA (92,6 versus 70,6%, $p=0,089$), não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao seguimento da hipocaliemia.

Discussão

Nos últimos 20 anos, o HAP passou de uma causa rara de HTA (<1%) à causa mais prevalente de HTA secundária (4,3-9,5%)³. Este aumento de prevalência está associado ao uso sistemático da relação aldosterona/renina no rastreio de HAP em doentes com HTA versus o rastreio limitado aos casos com hipocaliemia⁷. Num estudo feito em 5 centros de referência mundial, onde foram incluídos 1.671 casos de HAP, a prevalência de HAP aumentou entre 5-15 vezes, enquanto a prevalência dos casos com hipocaliemia diminuiu de 66-98% para 21-37%².

O presente estudo foi baseado na primeira recolha nacional de casos de HAP em 9 centros de referência de patologia endocrinológica. A necessidade do uso de prova confirmatória para

Tabela 4

Estudo comparativo das variáveis sociodemográficas e apresentação do hiperaldosteronismo primário, de acordo com tratamento instituído

	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	p
Sexo			0,038
Feminino	10 (50)	22 (78,6)	
Masculino	10 (50)	4 (21,4)	
Idade diagnóstico HAP (média ± DP)	54,2 ± 15,8	47,5 ± 9,3	0,074
Apresentação/antecedentes			
Incidentaloma	3 (15,8)	1 (3,7)	0,292*
HTA	8 (42,1)	23 (85,2)	0,002
Idade diagnóstico HTA (média ± DP)	43,1 ± 9,8	38,1 ± 9,1	0,113
Duração HTA ao diagnóstico (med[AIQ])	14 (10-21,5)	8 (4-13)	0,002
Hipocaliemia	8 (42,1)	8 (29,6)	0,382
Evento vascular	1 (5,3)	0	0,413*
DCV associadas	5 (27,8)	3 (10,7)	0,232*
DRC	2 (11,1)	0	0,148*
RP hipertensiva	0	2 (11,8)	1,000*
Anti-hipertensores ao diagnóstico	15 (75)	28 (100)	0,009*
Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico	1 (6,7)	6 (28,6)	0,200*
HTA resistente	2 (13,3)	7 (33,3)	0,172
História familiar DCV	3 (17,6)	0	0,055
História familiar HTA	4 (23,5)	7 (26,9)	1,000

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; DCV: doenças cardiovasculares; DRC: doença renal crónica; Md: mediana; RP: retinopatia.

Considerou-se haver significância estatística para valores de $p < 0,05$ (assinalado a negrito).

* Teste exato de Fisher.

Tabela 5

Estudo comparativo dos exames complementares de diagnóstico, necessidade de suplementação com potássio e seguimento de acordo com tratamento instituído

	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	p
<i>Diagnóstico – laboratorial</i>			
Aldosterona sérica, ng/dL (med[AIQ])	28 (22-61)	38 (22-52)	0,594
Aldosteronúria, mcg/24 h (med[AIQ])	42 (23-70)	48 (38-85)	0,536
ARP, ng/mL/h (med[AIQ])	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,3)	0,902
Rácio aldosterona/ARP (med[AIQ])	267,5 (84,0-375,0)	92,1 (68,0-306,0)	0,573
K ⁺ sérico, mmol/L (média ± DP)	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,6	0,457
Creatinina (mg/dL) (med[AIQ])	0,89 (0,7-0,9)	0,72 (0,6-0,8)	0,059
Prova postural sugestiva APA	3 (50)	7 (87,5)	0,245*
<i>Diagnóstico – imagem</i>			
Estudo imagiológico			
Adenoma	17 (85)	26 (92,9)	a
Hiperplasia	1 (5)	0	
Normal	2 (10)	0	
Outro	0	2 (7,1)	
Localização lesão no estudo imagiológico			
SR Esquerda	5 (27,8)	10 (35,7)	0,139
SR Direita	9 (50)	17 (60,7)	
Bilateral	4 (22,2)	1 (3,6)	
Dimensões nódulo (cm) (med[AIQ])	1,5 (1,0-1,8)	1,8 (1,5-2,4)	0,022
Fixação cintigrafia iodocolesterol			
Sem captação	4 (66,7)	0	a
SR Direita	1 (16,7)	5 (83,3)	
SR Esquerda	0	1 (16,7)	
Bilateral	1 (16,7)	0	
<i>Tratamento</i>			
Suplementação com KCl (prévio ao tratamento)	6 (33,3)	13 (59,1)	0,105
Dose KCl, mg/dia (prévio tratamento) (med[AIQ])	2.700 (1.800-4.200)	2.400 (1.800-3.000)	0,701
<i>Seguimento</i>			
HTA			
Curada ou melhorada	12 (70,6)	25 (92,6)	0,089
Sem alterações	5 (29,4)	2 (7,4)	
Hipocaliemia			
Curada ou controlada s/suplemen.	13 (86,7)	15 (88,2)	1,000
Controlada com suplementos	2 (13,3)	2 (11,8)	

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. a: nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao qui-quadrado ou ao teste exato de Fisher; AIQ: amplitude interquartil; KCl: cloreto de potássio; Md: mediana; SR: suprarrenal.

Considerou-se haver significância estatística para valores de $p < 0,05$ (assinalado a negrito).

* Teste exato de Fisher.

confirmação de HAP, apesar da exclusão de 36 casos (36% dos casos recolhidos de HAP), tem a vantagem de evitar o sobrediagnóstico e tornar o estudo comparável com a literatura internacional, nomeadamente com os estudos de Mulatero et al., com 1.671 casos incluídos²; de Rossi et al., com 126 casos⁸; de Reincke et al., com 337 casos⁹, e Mulatero et al., com 270 casos¹⁰. Relativamente às séries citadas, a prevalência de casos no sexo feminino foi superior (65,1 versus 40-43%), devendo-se esta diferença provavelmente ao menor número de casos na nossa amostra. Os resultados obtidos relativamente à idade de diagnóstico (52,1 ± 13,1 anos) e duração de HTA (9,9 anos), apesar de aparentemente elevados face a uma causa de hipertensão secundária, são comparáveis à literatura internacional (idade de diagnóstico entre 44 ± 8,5 e 61 ± 13 anos e duração da HTA até diagnóstico entre 5-12 anos). Relativamente à presença de DCV ao diagnóstico, observou-se uma prevalência global de 17,5%. Estes resultados são equiparáveis aos estudos de Rossi et al.⁸ e Mulatero et al.¹⁰, nos quais a prevalência ao diagnóstico de DCV variou entre 15,5-16,3%. Apesar de a recolha ter sido realizada em 9 centros nacionais, apenas foram incluídos 63 casos, o que sugere subdiagnóstico deste entidade face à prevalência esperada de HTA secundária.

A presença de hipocaliemia em 32,8% dos casos foi um resultado expectável, atendendo à prevalência recentemente reportada de 21-37% na série de Mulatero et al.² e 30% no estudo PA Prevalence in Hypertensives (PAPY)⁸. De referir que a proporção de aldosteronomas nestes estudos varia de 28-50%. No entanto, a prevalência de hipocaliemia reportada neste estudo (doentes 1997-2015) é inferior às das séries cujo período de estudo é representado de forma

significativa pela década de 1990, nomeadamente prevalência de hipocaliemia de 56,1% no registo Conn alemão¹¹ e 66-98% no grupo pré-rácio aldosterona/renina do estudo de Mulatero et al.².

Estudo confirmatório

A escolha do estudo confirmatório de HAP varia consoante a experiência de cada centro; no entanto, a prova confirmatória utilizada na grande maioria dos casos foi a infusão salina (91,7%). Nesta prova, o doseamento de aldosterona às 4 horas foi superior a 10 ng/dL em 84,4% dos casos. Os restantes casos apresentaram valores de aldosterona entre 5-10 ng/dL, correspondendo provavelmente a casos de hiperplasia bilateral (não sendo possível confirmar a etiologia, dado que nenhum foi submetido a cirurgia ou cateterismo eficaz).

Estudo do subtipo do hiperaldosteronismo primário

Para o estudo do subtipo do HAP, o cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 14% dos casos (9 procedimentos em 3 centros), significativamente abaixo dos resultados publicados em coortes internacionais (32-88%)^{8,10}. Esta baixa percentagem de realização, e a respetiva baixa eficácia (11%), reflete a reduzida experiência dos centros e condiciona a deteção eficaz de aldosteronomas. Neste contexto, 55% dos centros recorreram ao iodocolesterol (22,2% dos casos), com fixação unilateral em 64,3% e ausência de fixação em 28,6%. Estes últimos verificaram-se em nódulos acima da resolução anatómica do método (nódulos entre

1,5-1,8 cm)¹². Globalmente, observou-se concordância com a TC em 50%, e entre a fixação unilateral e a presença de adenoma após adrenalectomia em 83%. A baixa concordância entre os resultados anatómicos em TC e a captação pelo iodocolesterol pode dever-se a falsos negativos secundários a incidentalomas detetados em TC. Relativamente à elevada concordância com os resultados cirúrgicos, o baixo número de exames realizados (14) associado ao reduzido número de adrenalectomias (28) e cateterismo das veias suprarrenais (9) inviabiliza uma extrapolação face aos 63 casos. De salientar ainda que a cintigrafia com iodocolesterol (NP59) apresenta na literatura internacional limitações crescentes em adenomas inferiores a 15 mm, não trazendo informação completar a TC/RMN, os quais apresentam limitações de deteção para adenomas < 10 mm. No presente estudo, a prevalência de aldosteronoma foi superior à de hiperplasia bilateral, o que não se encontra de acordo com a literatura internacional. Os casos de hiperplasia bilateral cursam com fenótipos mais atenuados, nomeadamente com níveis de HTA mais baixos e menor prevalência de hipocaliemia. Este fator associado à utilização de prova confirmatória como critério de inclusão e ainda à ausência de cateterismo eficaz poderá ter excluído do estudo vários casos de hiperplasia.

Tratamento médico versus tratamento cirúrgico

No presente estudo verificou-se que a via de abordagem cirúrgica foi a laparoscópica em todos os doentes e foram descritas complicações pós-operatórias em apenas um caso (hemorragia). Quando comparada com a adrenalectomia por laparotomia, a adrenalectomia laparoscópica associa-se a uma menor taxa de complicações e a uma menor duração do internamento hospitalar, sendo, por isso, o procedimento de eleição^{1,13}.

Na análise comparativa entre doentes submetidos a tratamento médico e cirúrgico, constatou-se que nos últimos a prevalência de mulheres era superior ($p=0,038$), a idade era tendencialmente inferior ($p=0,074$) e observou-se maior prevalência de HTA na apresentação ($p=0,002$). Estes dados poder-se-ão justificar pelo facto de o grupo com tratamento cirúrgico possuir uma maior proporção de casos com aldosteronoma, os quais estão associados a hipertensão mais severa, ao sexo feminino e a idades mais jovens, que a hiperplasia adrenal bilateral^{14,15}. Efetivamente, todos os doentes orientados para adrenalectomia estavam medicados com anti-hipertensores ao diagnóstico.

Relativamente à duração da HTA, verificou-se que doentes orientados para tratamento médico apresentavam HTA há significativamente mais tempo que doentes orientados para tratamento cirúrgico. No mesmo grupo, os valores de creatinina foram tendencialmente mais elevados. Provavelmente, esta maior latência no diagnóstico do hiperaldosteronismo conduziu a complicações renais que se traduzem por elevação dos valores de creatinina e que também podem justificar o pior desfecho, neste grupo, no que concerne ao seguimento da HTA. A literatura corrobora o referido, na medida em que descreve a associação entre hiperaldosteronismo com elevado tempo de evolução e DRC¹⁶. Da mesma forma, o tratamento cirúrgico em doentes com aldosteronoma parece ser mais eficaz (versus médico) no controlo tensional¹⁵.

Apesar de estar descrito que a HTA melhora em todos os casos dos doentes com aldosteronoma submetidos a cirurgia e que cura em 30-60% a longo prazo¹, neste estudo verificou-se que permaneceu sem alterações em 7,4% dos casos (cura em 55,6%, melhoria em 37%). De referir que foi considerado como critério de melhoria da HTA a diminuição do número de fármacos, mas os valores tensionais não foram incluídos no estudo e poderão existir casos de melhoria do controlo tensional com manutenção do número de fármacos. Estes 7,4% (2 casos) poderão ainda corresponder a casos interpretados como eventuais aldosteronomas e orientados

para cirurgia nesse contexto, mas corresponderem a hiperplasias adrenais bilaterais. Em casos de hiperplasia adrenal bilateral orientados para cirurgia, a taxa de cura da HTA descrita na literatura é de apenas 19%¹. Hartmann et al., numa coorte de doentes submetido a adrenalectomia por HAP, descreveram um efeito positivo da adrenalectomia na HTA em 82% dos doentes¹⁷. A hipertensão persistente após a adrenalectomia relaciona-se com história familiar de HTA, utilização de pelo menos 2 anti-hipertensores previamente à cirurgia, idade mais avançada, níveis de creatinina mais elevados e maior duração da hipertensão^{1,18,19}. Os motivos mais frequentemente apontados para a persistência da HTA após a adrenalectomia são a coexistência de HTA essencial e idade mais avançada e/ou maior duração da HTA¹⁵. Efetuou-se uma subanálise dos doentes submetidos a cirurgia e estas associações não foram encontradas, resultados estes provavelmente condicionados pelo número de casos disponível.

Relativamente à hipocaliemia, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (2 casos em cada grupo com necessidade de suplementação). Esta semelhança entre os grupos poder-se-á justificar pelo facto de a adrenalectomia resultar em normalização da hipocaliemia em teoricamente todos os doentes com aldosteronoma¹⁴ e o tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides habitualmente também resolver as alterações do ionograma nos doentes com HAP¹⁵.

Limitações do estudo

Este estudo constituiu o primeiro estudo nacional de HAP, sendo um estudo multicêntrico com inclusão de dezenas de doentes de 9 hospitais, de norte a sul do país. Permitiu conhecer melhor a realidade portuguesa, mostrando pontos a melhorar na abordagem a estes doentes e, por isso, pode contribuir para aprimorar os cuidados futuramente prestados. Apesar disso, apresenta algumas limitações que devem ser referidas. Trata-se de um estudo retrospectivo, com todas as limitações associadas; muitos doentes foram excluídos por falta de prova confirmatória; houve vários investigadores na colheita de dados e, portanto, poderá haver viés aquando deste procedimento e, apesar de se tratar de um estudo multicêntrico, houve poucos casos incluídos atendendo à prevalência estimada desta patologia. Pretendia-se que todos os doentes com diagnóstico de HAP seguidos nos referidos hospitais fossem incluídos, porém, é provável que não existam bases de dados de patologia suprarrenal atualizadas na maioria dos hospitais, e que os casos incluídos reflitam, efetivamente, os doentes diagnosticados em cada serviço. Também por identificar esta limitação, esta primeira colheita nacional revela-se extremamente importante, sendo fundamental otimizar esforços no sentido de maximizar colheitas de dados e organizar bases de dados futuras.

Em conclusão, este estudo alerta para a necessidade de maior conhecimento desta entidade nosológica, permitindo não só o seu diagnóstico, mas também o seu tratamento de forma mais célere. Os autores gostariam de sublinhar o facto de cerca de 20% dos doentes em estudo apresentarem DCV estabelecida aquando do diagnóstico do HAP. Este dado é de extrema importância, uma vez que os eventos cardiovasculares associam-se a maior risco de mortalidade²⁰. Este estudo mostra, também, o efeito benéfico do tratamento, quer médico quer cirúrgico, na HTA, contribuindo consequentemente para a diminuição desse risco. Destaca-se, assim, a importância do correto diagnóstico e tratamento destes doentes. Por fim, atendendo por um lado à dificuldade técnica da execução do cateterismo das veias suprarrenais e à sua importância clínica por outro, os autores gostariam de destacar a importância de se implementar um centro nacional para a realização deste procedimento. O alargamento do presente estudo a outros centros possibilitará aumentar

a amostragem e, porventura, contribuir para esclarecer algumas das questões aqui levantadas.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

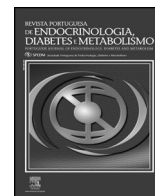
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266–81.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–50.
- Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies – a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157–62.
- Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Leano R, Marwick TH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by salt in patients with primary aldosteronism: Results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2813–20.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243–8.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80–5.
- Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1366–71.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293–3000, 5.
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: The German Conn's registry. *Hypertension.* 2012;60(3):618–24.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4826–33.
- Born-Fronsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1125–30.
- Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NW. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: Role for 131I-6beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. *World J Surg.* 1997;21(1):36–40.
- Jacobsen NE, Campbell JB, Hobart MG. Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *Can J Urol.* 2003;10(5):1995–9.
- Young WF. Endocrine Hypertension. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* Thirteenth edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 556–88.
- Carey RM, Padiá SH. Primary Mineralocorticoid Excess Disorders and Hypertension. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology Adult and Pediatric.* Seventh edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1871–91.
- Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1593–8.
- Hartmann I, Grepl M, Vidlar A, Smakal O, Vaclavik J, Frysak Z, et al. Outcomes of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism—a single centre experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):583–90.
- Sawaka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Int Med.* 2001;135:258–61.
- Citton M, Viel G, Rossi GP, Mantero F, Nitti D, Iacobone M. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):325–31.
- Catena C, Colussi G, Sechi LA. Treatment of Primary Aldosteronism and Organ Protection. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:597247.



Artigo original

Carcinoma da tiroide: incidental e não incidental



Rute Ferreira^{a,*}, Filipa Serra^a, Catarina Moniz^a, Ricardo Fonseca^a, Clotilde Limbert^a,
Catarina Saraiva^a, Manuela Oliveira^a, José Durães^b, Sância Ramos^c e Carlos Vasconcelos^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Imagiologia, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de fevereiro de 2015

Aceite a 1 de setembro de 2015

On-line a 4 de novembro de 2015

Palavras-chave:

Tiroide
Carcinoma
Diagnóstico
Incidental
Estádio
Tiroidite

R E S U M O

Introdução: O aumento da incidência do carcinoma da tiroide pode ser consequência de um aumento da deteção de doença subclínica. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínico-patológicas do carcinoma da tiroide diagnosticado incidentalmente, na análise histológica, com o carcinoma com citologia prévia sugestiva.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos de 102 doentes com carcinoma da tiroide. O grupo I, constituído por 69 doentes diagnosticados de forma não incidental, foi comparado com o grupo II, constituído por 33 doentes diagnosticados de forma incidental.

Resultados: A idade média foi 51,5 e 56,6 anos nos grupos I e II, respetivamente ($p=0,10$). Houve maior prevalência do sexo feminino, sendo do sexo masculino 18,8% doentes do grupo I e 12,1% do grupo II ($p=0,39$). A tiroidite de Hashimoto foi diagnosticada em 21,7 e 15,2% de doentes nos grupos I e II, respetivamente ($p=0,53$). O carcinoma papilar foi o mais frequente (87,0% no grupo I e 97,0% no grupo II). Na classificação TNM, ambos os grupos apresentaram percentagens semelhantes no estágio III (I 21,7% e II 21,2%). Não existiu diferença estatisticamente significativa na dimensão média do tumor ($p=0,05$), focalidade ($p=0,72$), invasão capsular ($p=0,07$) ou linfovascular ($p=0,33$). O grupo II não apresentou envolvimento ganglionar em comparação ao grupo I em que ocorreu em 11,6% ($p=0,05$). O tratamento com iodo radioativo foi mais frequente no grupo I (68,1 vs. 45,5%) $p=0,03$.

Conclusões: Não se verificou diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, relativamente à idade, sexo, presença de tiroidite, dimensão do tumor, focalidade, invasão capsular ou linfovascular. Em ambos os grupos registou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III. Contudo, os carcinomas incidentais parecem ser biologicamente menos agressivos que os não incidentais.

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

Nonincidentally and incidentally discovered thyroid cancer

A B S T R A C T

Keywords:

Thyroid
Cancer
Discovered
Incidentally
Stage
Thyroiditis

Introduction: Increasing incidence of thyroid cancer might be a consequence of an increase detection of subclinical disease. The aim of this study was to compare the clinical and pathologic characteristics of nonincidentally discovered (NID) thyroid cancer with incidentally discovered (ID) on postoperative pathology.

Methods: A retrospective medical record review of 102 patients with thyroid cancer was performed. A group I of 69 patients with NID thyroid cancer was compared with a group II of 33 patients with ID thyroid cancer.

Results: At diagnosis the mean age was 51.5 years for the group I and 56.6 years for the group II ($p=0.10$). The rate of male was 18.8% in the group I and 12.1% in the group II ($p=0.39$). Hashimoto's thyroiditis was present in 21.7% and 15.2% of patients in groups I and II, respectively ($p=0.53$). Papillary tumor was the most frequent in both groups (87.0% in group I and 97.0% in group II). At TNM, stage III was present at a similar rate in both groups (I 21.7% and II 21.2%). There was no statistical difference in the mean

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rutecferreira@sapo.pt (R. Ferreira).

size of tumor ($p=0.05$), focality ($p=0.72$), capsular involvement ($p=.07$) and lymphovascular invasion ($p=0.33$). There weren't lymph nodes metastasis in group II compared with a rate of 11.6% in group I ($p=0.05$). Radioactive iodine treatment was most frequent in group I (68.1% vs 45.5%) $p=0.03$.

Conclusions: There weren't significant differences in the age, sex, presence of thyroiditis, size of tumor, focality, capsular or lymphovascular invasion between the groups. There was a similar rate of stage III in both groups, nevertheless the ID thyroid cancer seems to be biologically less aggressive than NID.

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

Introdução

As neoplasias malignas da tiroide podem ter origem nas células foliculares, células C parafoliculares ou em ambas (tabela 1)¹. A incidência do carcinoma diferenciado da tiroide tem aumentado nos últimos anos². Histologicamente, o carcinoma papilar é o que tem maior incidência e prevalência (cerca de 85% dos casos)^{3,4}. Segue-se o carcinoma folicular (10% dos casos) e os tumores de células de Hurthle ou tumores oxifílicos (3%)⁴. O prognóstico dos carcinomas papilares ou foliculares é semelhante⁴. As razões que justificam o aumento do número de casos de carcinoma diferenciado da tiroide não estão bem esclarecidas². Poderá dever-se a um verdadeiro aumento da incidência ou à melhoria da sensibilidade das técnicas de diagnóstico². Atualmente, a realização da ecografia da tiroide em indivíduos assintomáticos, como exame de rotina, tem tornado mais comum o diagnóstico de patologia nodular da tiroideia⁵. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) guiada por ecografia é utilizada em nódulos com dimensão superior ou igual a 1 cm, ou nódulos com dimensão inferior a 1 cm, quando apresentam características ecográficas suspeitas, ou existe história de exposição a radiação e/ou história familiar de carcinoma da tiroide³. A utilização frequente desta técnica de diagnóstico contribui para o aumento do número de carcinomas detetados precocemente⁵. Muitos dos carcinomas da tiroide são diagnosticados de forma incidental, através de exames complementares de diagnóstico de imagem da região cervical, realizados por outras razões ou na histologia pós-operatória de cirurgias da tiroide por patologia benigna⁶. Apesar do aumento da incidência, a mortalidade causada pelo carcinoma da tiroide tem-se mantido relativamente estável⁷. O diagnóstico e tratamento precoces, bem como o *follow-up* mantido ao longo dos anos, poderão ser responsáveis por essa estabilidade³. Assim, a maioria dos carcinomas diagnosticados, atualmente, são de pequena dimensão, localizados e assintomáticos⁶. Apesar disso, num estudo publicado em 2010 (Morris et al.) verificou-se também um aumento da incidência no diagnóstico de tumores com dimensão superior a 4 cm ou com invasão extratiroideia⁸. Têm sido descritas séries de autópsias em que a presença de microcarcinomas papilares da tiroide (tumores com tamanho inferior a 1 cm) é frequente⁵. Alguns autores têm questionado o custo-benefício do tratamento destes pequenos carcinomas papilares em alguns grupos de doentes, cuja mortalidade será devida a outras causas⁷. Existem, no entanto, microcarcinomas

papilares com um comportamento bastante agressivo, nomeadamente extenso envolvimento ganglionar⁹.

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico constitui cerca de 1-2% de todos os carcinomas da tiroide. Geralmente, surge após os 60 anos e tem um prognóstico bastante reservado¹. O carcinoma medular constitui cerca de 5% de todos os carcinomas da tiroide, tem origem nas células C parafoliculares e pode ser esporádico ou familiar (em 25% dos casos)^{10,11}.

O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas e patológicas dos carcinomas da tiroide diagnosticados de forma não incidental e incidental, no sentido de esclarecer se existem diferenças significativas no seu comportamento biológico. Se o aumento da incidência de carcinoma da tiroide for devido ao aumento da deteção de doença subclínica, os tumores diagnosticados de forma incidental terão características menos agressivas e serão classificados num estágio menor.

Métodos

Procedeu-se a uma análise retrospectiva dos processos clínicos de 102 doentes com o diagnóstico de carcinoma da tiroide, submetidos a cirurgia e seguidos na consulta de endocrinologia do Hospital Egas Moniz (Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental), no período compreendido entre 1999-2013. Os processos analisados foram selecionados aleatoriamente. Recolheu-se informação relativamente à idade do diagnóstico, sexo, presença de tiroidite de Hashimoto (TD), histologia do tumor, Classificação TNM (T tumor primitivo; N adenopatias regionais; M metástases à distância [International Union for Cancer control - UICC, 7ª edição]), tamanho, focalidade, invasão da cápsula do órgão, invasão linfovascular, envolvimento ganglionar e metástases.

A análise estatística foi efetuada através do programa IBM SPSS 21. Foram aplicados os testes estatísticos *T-student*, qui-quadrado e teste *Fisher*. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi $<0,05$.

Resultados

Os 102 doentes foram divididos em dois grupos, tendo em conta o diagnóstico incidental ou não do carcinoma da tiroide. O grupo I é constituído por 69 doentes (67,6%) e o grupo II por 33 doentes (32,4%). No grupo I (diagnosticado de forma não incidental), os doentes foram submetidos a cirurgia por suspeita de malignidade no resultado da CAAF guiada por ecografia. No grupo II (diagnosticado de forma incidental), os doentes foram submetidos a cirurgia por doença benigna da tiroide com indicação cirúrgica, nomeadamente bócio multinodular volumoso (45,5%); nódulo volumoso (36,4%) e bócio mergulhante (18,2%), sendo efetuado o diagnóstico de carcinoma na avaliação histológica da peça operatória. A idade média dos doentes aquando do diagnóstico foi de 51,5 anos (desvio padrão [DP]: 15,2) no grupo I e 56,6 anos (DP: 15,2) no grupo II ($p=0,10$). A percentagem de doentes com idade igual ou superior a 45 anos foi de 65,2% no grupo I e 81,8% no grupo II ($p=0,09$). Verificou-se um predomínio do sexo feminino em ambos os grupos, 81,2% no grupo I e 87,9% no grupo II ($p=0,39$). Apresentaram

Tabela 1
Classificação das neoplasias malignas da glândula tiroideia¹

Origem	Classificação
Células foliculares	Diferenciado Carcinoma papilar Carcinoma folicular Pouco diferenciado Indiferenciado ou anaplásico
Células C parafoliculares	Carcinoma medular
Células foliculares + células C parafoliculares	Carcinoma misto folicular-medular

Tabela 2
Tipo histológico

Tipo Histológico	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
Carcinoma papilar	60 (87,0%)	32 (97,0%)
Carcinoma folicular	6 (8,7%)	1 (3,0%)
Carcinoma medular	3 (4,3%)	0 (0%)

Tabela 3
Classificação TNM, parâmetro T

	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
T1	34 (49,3%)	25 (75,8%)
T2	10 (14,5%)	1 (3,0%)
T3	25 (36,2%)	7 (21,2%)

Tabela 4
Classificação TNM, estágio

	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
I	50 (72,5%)	26 (78,8%)
II	4 (5,8%)	0 (0%)
III	15 (21,7%)	7 (21,2%)

diagnóstico bioquímico (positividade dos anticorpos antimicrosossomais e/ou antitiroglobulina) de TD, 21,7% dos doentes do grupo I e 15,2% dos doentes do grupo II, não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,53$). O tipo histológico mais frequente em ambos os grupos foi o carcinoma papilar: 87,0% no grupo I e 97,0% no grupo II (tabela 2). De acordo com a classificação TNM, a maioria dos doentes, de ambos os grupos, encontravam-se no estágio I (tabelas 3 e 4. No grupo I, a dimensão média do nódulo dominante foi de 18,4 mm (min. 1 mm e max. 50 mm) e no grupo II foi de 12,6 mm (min. 1 mm e max. 60 mm), $p=0,05$. A tabela 5 representa as características e comportamento tumoral, em ambos os grupos, relativamente à focalidade, invasão da cápsula do órgão, invasão linfovascular e envolvimento ganglionar. Em nenhum dos casos houve registo de metástases à distância. No grupo I, 69,6% dos doentes foram submetidos a tireoidectomia total, 27,5% a lobectomia e posterior totalização, e 2,9% a lobectomia. No grupo II, 72,7% foram submetidos a tireoidectomia total, 18,2% a lobectomia e posterior totalização, e 9,1% a lobectomia. Fizeram tratamento com iodo radioativo (I^{131}), 47 doentes (68,1%) do grupo I e 15 doentes (45,5%) do grupo II ($p=0,03$).

Tabela 5
Características e comportamento tumoral

	Número de doentes (percentagem)		Valor p
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)	
Focalidade			
Unifocal	50 (72,5%)	25 (75,8%)	0,72
Multifocal	19 (27,5%)	8 (24,2%)	
Invasão capsular tiroide			
Presente	22 (31,9%)	5 (15,2%)	0,07
Ausente	47 (68,1%)	28 (84,8%)	
Invasão linfovascular			
Presente	10 (14,5%)	2 (6,1%)	0,33
Ausente	59 (85,5%)	31 (93,9%)	
Envolvimento ganglionar			
Presente	8 (11,6%)	0 (0%)	0,05
Ausente	61 (88,4%)	33 (100%)	

Discussão

Geralmente, o carcinoma diferenciado da tiroide, nomeadamente o carcinoma papilar, apresenta um bom prognóstico e uma elevada taxa de sobrevivência a longo prazo⁹. Contudo, em alguns casos, o comportamento destes tumores poderá ser mais agressivo⁹. Os fatores que se relacionam com pior prognóstico são: idade avançada, sexo masculino, tamanho do tumor, subtipos histológicos (células altas, células colunares ou esclerosante difuso), invasão extratiroideia, metástases ganglionares ou à distância^{4,9}. A dimensão do tumor é um fator de prognóstico particularmente importante, parecendo existir um aumento do risco de mortalidade, relacionado com a neoplasia, de 1,4 vezes por cada aumento de 1 cm da dimensão tumoral⁵.

As principais causas que motivaram a tireoidectomia total, no grupo de doentes diagnosticados de forma incidental, foram a presença de bócio ou nódulo volumosos (81,9%). Descreve-se na literatura uma percentagem de cerca de 6,3% de carcinomas incidentais diagnosticados após tireoidectomia total por patologia benigna da tiroide¹². Outros fatores de risco, para além da história familiar ou radiação cervical, para a presença de carcinoma em doentes com bócio multinodular ou adenoma tiroideu não se encontram bem esclarecidos¹².

Apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa, verificou-se uma média de idades superior no grupo cujo diagnóstico foi incidental, assim como uma maior percentagem de doentes com idade superior ou igual a 45 anos (65,2% grupo I versus 81,8% grupo II). A idade mais avançada no grupo de doentes com diagnóstico incidental poderá ser explicada pela realização mais frequente de exames complementares de diagnóstico neste grupo etário (pela maior utilização dos serviços de saúde e pelo maior risco de patologia maligna da tiroide) e, consequentemente, maior frequência no diagnóstico de bócio ou nódulo volumosos².

Em ambos os grupos existiu predomínio do sexo feminino, o que está de acordo com o descrito na literatura (o carcinoma da tiroide é cerca de 3 vezes mais frequente no sexo feminino que no masculino)².

Registou-se uma prevalência de TD superior no grupo I, apesar de não estatisticamente significativa. Descreve-se, habitualmente, uma incidência de 12 a 44% de TD associada ao carcinoma papilar¹³. A relação entre estas duas entidades é controversa. Em alguns estudos parece existir uma relação positiva e em outros não¹⁴. A tiroidite poderá: predispor ao desenvolvimento do carcinoma papilar (mutações genéticas causadas pela resposta inflamatória); ser um achado incidental concomitante ao carcinoma, ou ser uma resposta inflamatória do organismo à presença do tumor¹⁴. A tiroidite parece ser um fator protetor nos doentes com carcinoma papilar^{13,15}. Está associada a melhor prognóstico, nomeadamente menores dimensões do tumor, menor incidência de metástases ganglionares, menor recorrência e menor mortalidade¹³. Os autoanticorpos presentes nos doentes com TD podem contribuir para a destruição das células tumorais e inibir o seu crescimento¹³.

O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma papilar em ambos os grupos, tal como descrito em outras séries². Seguiu-se o carcinoma folicular. O carcinoma medular foi diagnosticado em 3 doentes do grupo I.

De acordo com a classificação TNM, a maioria dos doentes apresentava-se no estágio I (grupo I 72,5% e grupo II 78,8%). Verificou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III em ambos os grupos (grupo I 21,7% e grupo II 21,2%). Um estudo recentemente publicado demonstrou que uma percentagem elevada de carcinomas da tiroide no estágio III e IV foram inicialmente diagnosticados de forma incidental por técnicas de imagem¹⁶.

A dimensão média do nódulo dominante foi superior no grupo I (18,4 mm) em comparação com o grupo II (12,6 mm); $p=0,05$. No grupo I verificou-se maior percentagem de multifocalidade,

invasão capsular, invasão linfovascular e envolvimento ganglionar. Apesar disso, nenhuma dessas características apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os dois grupos. O tratamento com I¹³¹ foi realizado numa maior percentagem de doentes do grupo I, com diferença estatisticamente significativa. Perante o exposto, poder-se-á dizer que o carcinoma da tiroide diagnosticado de forma incidental na peça operatória parece apresentar um comportamento biológico menos agressivo que o diagnosticado de forma não incidental, tal como descrito noutros estudos².

O aumento da incidência do carcinoma da tiroide poderá ser explicado por uma maior sensibilidade no diagnóstico, aquando da análise da peça operatória^{2,8}. Existem, no entanto, outros estudos que mostraram um aumento da incidência de tumores de maior dimensão ou com invasão extratiroideia⁸.

Podem-se enumerar algumas limitações neste estudo. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo e, consequentemente, alguns dados não foram recolhidos por ausência de registos. Segundo, não foram tidos em consideração alguns fatores como a história familiar de patologia maligna da tiroideia ou as comorbilidades de cada doente. Terceiro, existe diferença no tamanho da amostra dos grupos que foram comparados (69 doentes versus 33 doentes), ainda que se tenha tido em conta na interpretação dos resultados a significância estatística. Quarto, praticamente todos os doentes foram submetidos a cirurgia na mesma instituição, havendo necessidade de considerar um viés de seleção.

Conclusões

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, relativamente à idade, sexo, presença de tiroidite, focalidade, invasão capsular, linfovascular ou ganglionar. A dimensão média do nódulo dominante foi superior no grupo I, com $p=0,05$. De acordo com a classificação TNM, registou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III em ambos os grupos. Apesar disso, os tumores diagnosticados de forma incidental parecem apresentar características menos agressivas que os diagnosticados de forma não incidental.

Responsabilidades Éticas

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

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

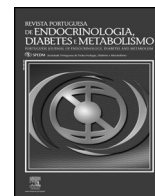
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Reed KH. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders E; 2011.
- Yoo F, Chaikhoutdinov I, Mitzner R, Liao J, Goldenberg D. Characteristics of incidentally discovered thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(11):1181–6.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787–803.
- Cooper D, Doherty G, Haugen BR, Kloos R, Lee S, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
- Ciampolillo A, Bellacicco M, Natalicchio A, Pezzolla A, Trerotoli P, Grammatica L, et al. Clinical aggressiveness of incidental and non-incidental thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(8):599–603.
- Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: Defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):141–54.
- Bahl M, Sosa JA, Nelson RC, Esclamado RM, Choudhury KR, Hoang JK. Trends in incidentally identified thyroid cancers over a decade: A retrospective analysis of 2,090 surgical patients. *World J Surg.* 2014;38(6):1312–7.
- Morris L, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: A population-based analysis. *Am J Surg.* 2010;200(4):454–61.
- Barbaro D, Simi U, Meucci G, Lapi P, Orsini P, Pasquini C. Thyroid papillary cancers: Microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers - are they different diseases? *Clin Endocrinol.* 2005;63(5):577–81.
- Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2013;19(4):703–11.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565–612.
- Wang SF, Zhao WH, Wang WB, Teng XD, Teng LS, Ma ZM. Clinical features and prognosis of patients with benign thyroid disease accompanied by an incidental papillary carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):707–11.
- Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1228–34.
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474–82.
- Kim YS, Choi H-J, Kim ES. Papillary thyroid carcinoma with thyroiditis: Lymph node metastasis, complications. *J Korean Surg Soc.* 2013;85(1):20–4.
- Malone MK, Zagzag J, Ogilvie JB, Patel KN, Heller KS. Thyroid cancers detected by imaging are not necessarily small or early stage. *Thyroid.* 2014;24(2):314–8.



Artigo original

Alterações da função tiroideia numa população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 sob terapêutica antirretrovírica combinada



Rita Bettencourt-Silva^{a,*}, Davide Carvalho^{a,b}, Maria João Matos^{a,b}, Ana Cristina Santos^c, Sandra Xerinda^d, António Sarmiento^d e Paula Freitas^{a,b}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Serviço de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar de São João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de janeiro de 2015

Aceite a 5 de maio de 2015

On-line a 10 de julho de 2015

Palavras-chave:

Vírus da imunodeficiência humana

Terapêutica antirretrovírica

Tiroide

Lipodistrofia

R E S U M O

Introdução: As alterações da função tiroideia são comuns nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). A prevalência de condições geralmente assintomáticas (como o hipotiroidismo subclínico) está aumentada e a doença de Graves pode ocorrer durante a reconstituição imune associada à terapêutica antirretrovírica combinada (TARC).

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a presença de doença tiroideia em doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC numa consulta cardiometabólica de endocrinologia associada ao VIH.

Métodos: Estudo transversal de 377 doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC.

Resultados: Trezentos e trinta e oito doentes (89,66%) eram eutiroideus. Encontrámos alterações da glândula tiroideia em 10,34% (39/377): 1,33% (5/377) doença de Graves; 1,06% (4/377) tiroidite de Hashimoto; 0,80% (3/377) microcarcinoma papilar da tiroide; 0,53% (2/377) bócio multinodular tóxico; 2,12% (8/377) hipotiroidismo subclínico; 0,265% (1/377) hipotiroidismo pós-cirúrgico; 0,53% (2/377) hipertiroidismo subclínico; 1,59% (6/377) deficiência isolada de T4L e 2,12% (8/377) síndrome do eutiroideu doente.

Conclusões: Nesta população de doentes do ambulatório a prevalência de alterações da função tiroideia foi baixa quando comparada com outros estudos em doentes com VIH sob TARC (com prevalência de disfunção até 35%), aproximando-se da prevalência estimada na população geral. As alterações mais frequentes foram o hipotiroidismo subclínico e a doença de Graves.

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

Changes in thyroid function in a human immunodeficiency virus type 1 infected population on combined antiretroviral therapy

A B S T R A C T

Introduction: Changes in thyroid function are common in HIV-infected patients. The prevalence of conditions usually asymptomatic (such as subclinical hypothyroidism) is increased and Graves' disease may occur during immune reconstitution associated with combined antiretroviral therapy (cART).

Aim: The aim of this study is to evaluate the presence of thyroid disease in HIV-1 infected patients on cART in a cardiometabolic Endocrinology Out-patient Clinic associated with HIV.

Methods: Cross-sectional study of 377 HIV-1 infected patients on cART.

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Antiretroviral therapy

Thyroid

Lipodystrophy

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ritabettsilva@gmail.com (R. Bettencourt-Silva).

Results: Three hundred and thirty-eight patients (89.66%) were euthyroid. We found thyroid changes in 10.34% (39/377): 1.33% (5/377) Graves' disease; 1.06% (4/377) Hashimoto's thyroiditis; 0.80% (3/377) papillary thyroid microcarcinoma; 0.53% (2/377) toxic multinodular goiter; 2.12% (8/377) subclinical hypothyroidism; 0.265% (1/377) postsurgical hypothyroidism; 0.53% (2/377) subclinical hyperthyroidism; 1.59% (6/377) low FT4 level and 2.12% (8/377) euthyroid sick syndrome.

Conclusion: The prevalence of thyroid function changes in this ambulatory population was low when compared with other studies in HIV-patients on cART (dysfunction prevalence of up to 35%), approaching the estimated prevalence in general population. The most common abnormalities were subclinical hypothyroidism and Graves' disease.

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

Introdução

A introdução da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC) em 1996 alterou o curso da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tendo diminuído significativamente a morbidade e mortalidade associadas¹⁻⁴. Deste modo, os indivíduos com idade superior a 45 anos já representam mais de 45% das pessoas que vivem com infeção por VIH nos Estados Unidos da América⁵.

A utilização da TARC tem sido associada a vários efeitos secundários, incluindo alterações metabólicas como dislipidemia, resistência à insulina, lipodistrofia, aumento da pressão arterial, redução da densidade mineral óssea e disfunção dos eixos gonadal, suprarrenal e tiroideu^{2,6}. Todavia, os mecanismos através dos quais a terapêutica causa tais alterações metabólicas e quais destas anormalias poderão resultar do efeito direto da infeção pelo VIH e das complicações associadas à TARC ainda não estão esclarecidos^{4,7}.

Relativamente às alterações da função tiroideia, 1-2% dos indivíduos infetados pelo VIH apresenta disfunção tiroideia clínica e cerca de 35% pode apresentar alterações subclínicas ou subteis da função tiroideia^{4,7-13}. Vários autores descreveram um aumento do hipotiroidismo subclínico, uma situação geralmente assintomática e que pode não requerer tratamento⁷⁻¹³. Para além disso, tem-se observado a ocorrência de doença de Graves como manifestação da síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à TARC^{8,14}. Nos doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é ainda muito comum a presença da síndrome do eutiroideu doente^{9,15}.

Atualmente, os dados disponíveis são muito controversos e não existe um consenso sobre a necessidade de rastreio de alterações da função tiroideia em todos os doentes infetados pelo VIH sob TARC.

Este estudo tem como objetivo avaliar a presença de doença tiroideia em doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC numa consulta cardiometabólica de Endocrinologia associada ao VIH do Centro Hospitalar de São João.

Métodos

Seleção dos participantes

Estudo observacional transversal que incluiu 409 adultos caucasianos não institucionalizados infetados pelo VIH-1 sob TARC que foram referenciados para a consulta externa de Endocrinologia do Centro Hospitalar de São João pelo especialista em doenças infecciosas por apresentarem alterações metabólicas e/ou lipodistrofia. Trinta e dois doentes não realizaram testes de função tiroideia, pelo que foram excluídos do estudo, perfazendo uma amostra final de 377 doentes. A amostra de sangue foi insuficiente para determinar a tiroxina livre (T4L) em 7 doentes, pelo que apenas 370 doentes tiveram a T4L doseada. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João e todos os doentes forneceram o consentimento informado.

Avaliação clínica

Para cada doente foram recolhidos os dados sobre idade, género e história tabágica. O peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e perímetros cervical, da cintura, da anca e da coxa foram medidos de acordo com o protocolo descrito anteriormente¹⁶. O curso da doença foi definido pela duração da infeção por VIH desde o primeiro resultado positivo do teste VIH, o estágio da doença pelo Centro de Prevenção e Controlo de Doenças (CDC), a contagem das células CD4 e a carga vírica RNA-VIH. Considerou-se apenas o último esquema de tratamento antirretrovírico usado na data da avaliação e avaliou-se o tipo de fármacos e a duração do tratamento desde o início da doença.

Avaliação laboratorial

A contagem das células CD4 foi determinada por citometria de fluxo e a carga vírica RNA-VIH por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, com um limite mínimo de deteção de 50 cópias/mL.

A determinação dos níveis séricos de hormona estimulante da tiroide (TSH), triiodotironina livre (T3L), T4L e anticorpos antitiroideus foi realizada pelo método de quimioluminescência (aparelho *Architect Plus I2000 SR*, Abbott). Os níveis séricos normais de TSH, T4L e T3L foram definidos de acordo com os valores de referência do laboratório de análises do Centro Hospitalar de São João, situando-se entre 0,350-4,940 mUI/mL para a TSH, entre 0,70-1,48 ng/dL para a T4L e entre 1,71-3,71 pg/mL para a T3L. A negatividade dos anticorpos antitiroideus correspondeu a um nível de anticorpos antitiroglobulina (anti-Tg) inferior a 0,60 UI/mL (ou inferior a 4,11 UI/mL, se o doseamento foi realizado após 16/03/2009), anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) inferior a 0,60 UI/mL (ou inferior a 5,61 UI/mL, se o doseamento foi realizado após 16/03/2009) e anticorpos antirreceptor da TSH (TRAbs) inferior a 1,8 U/L.

A presença de doença tiroideia foi definida com base na alteração dos parâmetros laboratoriais, na história clínica e no uso de medicação tiroideia. O eutiroidismo foi definido por níveis de TSH e T4L normais (0,350-4,940 mUI/mL e 0,70-1,48 ng/dL, respetivamente). O hipotiroidismo foi definido por um valor de TSH superior a 4,940 mUI/mL e um valor de T4L normal ou inferior a 0,70 ng/dL consoante se trate, respetivamente, de hipotiroidismo subclínico ou clínico. O hipertiroidismo foi definido por um valor de TSH inferior a 0,350 mUI/mL e um valor de T4L normal ou superior a 1,48 ng/dL consoante se trate, respetivamente, de hipertiroidismo subclínico ou clínico. A coexistência de hipertiroidismo e TRAbs positivos permitiu o diagnóstico de doença de Graves. A categoria «deficiência isolada de T4L» foi associada a um valor de T4L inferior a 0,70 ng/dL, com níveis de TSH e T3L normais. A síndrome do eutiroideu doente foi associada a um valor de T3L inferior a 1,71 pg/mL, com níveis de TSH normais e valor de T4L variável.

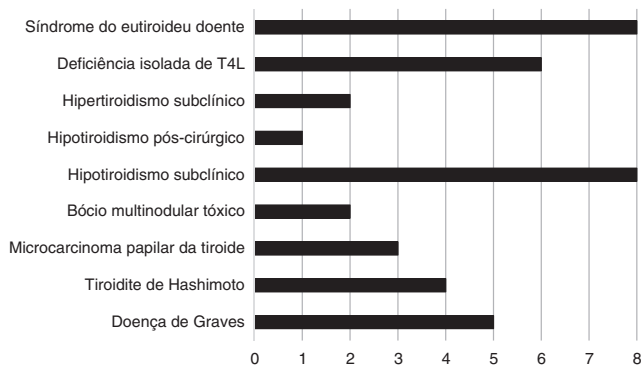


Figura 1. Prevalência de alterações tiroideias na população estudada.

Análise estatística

A descrição dos dados foi efetuada recorrendo ao software estatístico SPSS (versão 18). As variáveis contínuas foram descritas como médias e medianas com as respetivas medidas de dispersão desvio padrão e percentis 25 e 75. Quanto às variáveis categóricas foram descritas como proporções.

Resultados

As características demográficas e clínicas dos doentes estão sumarizadas na tabela 1. A nossa amostra era constituída maioritariamente por indivíduos do sexo masculino (66,6%) e a mediana de idade foi de 44 anos. O IMC médio encontrava-se acima do valor da normalidade (25,3 kg/m²). A mediana da duração da infeção pelo VIH foi de 8 anos, tendo a maioria uma contagem de células CD4 igual ou superior a 200 células/mm³ (91,6%) e carga vírica inferior a 50 cópias/mL em 85,6% dos doentes.

Os doentes estavam sob TARC há cerca de 6,5 anos, sendo em 56,4% inibidores da protease, em 46,9% inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e em 97,2% inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

Dos 377 doentes incluídos no estudo, 89,66% (338/377) eram eutiroides. Encontrámos alterações da glândula tiroideia em 39 doentes (10,34%): 1,33% (5/377) com doença de Graves; 1,06% (4/377) com tireoidite de Hashimoto; 0,80% (3/377) com microcarcinoma papilar da tireoide; 0,53% (2/377) com bócio multinodular tóxico; 2,12% (8/377) com hipotireoidismo subclínico; 0,265% (1/377) com hipotireoidismo pós-cirúrgico; 0,53% (2/377) com hipertireoidismo subclínico; 1,59% (6/377) com deficiência isolada de T4L e 2,12% (8/377) com síndrome do eutiroides doentes. A prevalência das alterações tiroideias encontradas nesta população encontra-se representada na figura 1.

Discussão

Não encontrámos publicações sobre a prevalência de disfunção tiroideia em adultos da população geral portuguesa. Com o aumento da idade, a prevalência destas alterações tende a aumentar¹⁷.

As disfunções tiroideias nos doentes infetados pelo VIH têm sido descritas como prováveis efeitos adversos da TARC. No entanto, elas podem ocorrer na ausência de terapêutica antirretrovírica e resultar do envolvimento direto da glândula por infeções oportunistas (por *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* ou citomegalovírus) ou neoplasias locais (sarcoma de Kaposi ou linfoma), de doença sistémica grave e de restrição calórica^{2,7,8,18,19}. São vários os mecanismos protetores que contribuem para a resistência da tireoide à infeção: maior suprimento

sanguíneo e drenagem linfática, grande quantidade de iodo (agente bactericida), envolvimento completo por cápsula fibrosa e separação das outras estruturas por fâscias¹⁹. Atualmente as infeções ou infiltrações tiroideias sintomáticas são pouco comuns, sendo extremamente raras desde a introdução da TARC e o uso generalizado de profilaxia primária de infeções oportunistas^{8,19}.

A alteração mais frequente neste estudo foi o hipotireoidismo subclínico, presente em 2,12% dos doentes. A prevalência do hipotireoidismo subclínico na população geral está estimada em 4,3%²⁰, mas na faixa etária entre os 40-60 anos esta patologia pode atingir 1,9% dos homens e 7,6% das mulheres²¹. No nosso estudo, todos os indivíduos com hipotireoidismo subclínico eram do sexo masculino, o que reflete uma tendência invertida nos infetados pelo VIH, já descrita previamente por outros autores^{7,22}. Contudo, é necessário considerar que a percentagem de doentes do sexo masculino na amostra era superior à do sexo feminino (66,6 e 33,4%, respetivamente). Os doentes com esta patologia tinham uma idade superior (mediana de 48,5 anos).

Antes do aparecimento da TARC, um estudo de Merenich realizado em 1990 encontrou uma prevalência de 8% de hipotireoidismo subclínico em doentes assintomáticos com VIH¹⁸. Vários autores têm verificado um aumento da prevalência desta patologia desde a introdução da TARC (prevalência entre 3,5-12,2%)^{4,7,9-13,15,23,24}. Brockmeyer observou uma prevalência mais elevada (17,6%) numa pequena amostra de homens homossexuais infetados pelo VIH²⁵. Outro estudo associou a interrupção da TARC com a normalização da função tiroideia, contudo, não realizaram uma análise multivariada para confirmar os resultados descritivos observados⁴. Por outro lado, o estudo de coorte de Nelson que envolveu 2.437 indivíduos infetados pelo VIH encontrou uma incidência de hipotireoidismo de 10,7 por 10.000 doentes-ano e uma prevalência muito baixa (1,2%)²².

Dos doentes com hipotireoidismo subclínico, cerca de 2-5% por ano progridem para hipotireoidismo clínico, sendo mais provável em doentes cujo valor sérico de TSH seja superior a 10 mIU/L. Nestes indivíduos, o tratamento com levotiroxina poderá estar indicado, no sentido de evitar a progressão e diminuir as consequências do hipotireoidismo²⁶. No nosso estudo, nenhum dos doentes com hipotireoidismo subclínico apresentava valor de TSH superior a 10 mIU/L, pelo que o risco de progressão para hipotireoidismo clínico é baixo.

O hipotireoidismo clínico pode ocorrer tanto na população geral, onde afeta cerca de 0,3-2% dos indivíduos nas populações sem deficiência de iodo^{17,20}, como nos indivíduos infetados pelo VIH, com uma prevalência estimada entre 0-2,6% de acordo com diferentes autores^{4,7,11-13,15,23}. No entanto, na amostra estudada observámos 4 casos de tireoidite de Hashimoto. O aumento da concentração sérica dos antiTPO está presente em 90% dos doentes com tireoidite de Hashimoto²⁷. Apesar da etiologia autoimune ser a causa mais frequente de hipotireoidismo na população geral, a tireoidite de Hashimoto não é comum durante a reconstituição imune associada à terapêutica antirretrovírica^{8,28}.

Vários autores têm observado na análise multivariada que a utilização da estavudina, um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa, se associa à presença de hipotireoidismo^{4,7,11,22,29} e a níveis baixos de T4L²³. Portanto, a terapêutica poderá afetar diretamente a produção e/ou metabolização das hormonas tiroideias, embora o mecanismo não seja conhecido^{4,7,8,11}. Foi descrito que a TSH se correlacionava positivamente com a duração da TARC e que globalmente os níveis de T3L e T4L diminuíam significativamente em relação aos valores basais durante o seguimento dos doentes submetidos a TARC⁴. O hipotireoidismo foi também associado à utilização de efavirenz, amprenavir, lopinavir, ritonavir e nevirapina^{7,29}. Contudo, um estudo de larga escala realizado por Madge que incluiu 1.565 pacientes e outros 3 estudos de pequena dimensão não encontraram associação entre alterações tiroideias e TARC, nomeadamente a estavudina^{10,15,24,30}. Nós não efetuámos

Tabela 1
Características demográficas, antropométricas e clínicas dos doentes

Dados demográficos	
<i>Gênero [n (%)]</i>	
Masculino	251 (66,6)
Feminino	126 (33,4)
Idade (anos, mediana [percentis 25 e 75])	44 (37,0-53,0)
<i>História tabágica (n (%))</i>	
Nunca	137 (39,0)
Fumador	152 (43,3)
Ex-fumador	62 (17,7)
<i>Dados antropométricos</i>	
Peso (kg, média [DP])	69,1 (14,4)
Estatura (m, média [DP])	1,65 (0,09)
IMC† (kg/m ² , média [DP])	25,3 (4,9)
Perímetro cervical (cm, média [DP])	37,0 (4,0)
Perímetro cintura (cm, média [DP])	91,7 (12,4)
Perímetro anca (cm, média [DP])	95,1 (8,9)
Perímetro coxa (cm, média [DP])	47,7 (6,5)
<i>Infeção</i>	
Duração da infeção VIH (anos, mediana [percentis 25 e 75])	8,0 (5,0-11,0)
RNA VIH < 50 cópias/mL	
Sim (n[%])	316 (85,6)
Não (n[%])	53 (14,4)
<i>Contagem células CD4 (células/mm³)</i>	
< 200 (n [%])	31 (8,4)
≥ 200 (n [%])	338 (91,6)
<i>CDC (n [%])</i>	
A	206 (56,0)
B	5 (1,3)
C	157 (42,7)
Duração da TARC (anos, mediana, percentis 25 e 75)	6,5 (3,0-9,75)
IP (n [%])	202 (56,4)
NNRTI (n [%])	168 (46,9)
NRTI (n [%])	348 (97,2)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; RNA VIH: ácido ribonucleico vírus da imunodeficiência humana; CDC: Centro de Prevenção e Controlo de Doenças; TARC: terapêutica antirretrovírica combinada; IP: inibidor da protease; NNRTI: inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa; NRTI: inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa.

análise por fármaco mas por grupo farmacológico. Observámos que todos os doentes que desenvolveram hipotiroidismo estavam a receber tratamento com um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (como referido anteriormente, este tipo de fármaco estava incluído no esquema terapêutico da maioria dos doentes do estudo) (tabela 1).

Embora rara, a associação com o sistema imunológico foi descrita por alguns autores. Beltran observou que baixa contagem CD4 foi fator de risco para hipotiroidismo e Collazos encontrou uma correlação significativa entre os níveis de T4L e a contagem CD4 nos pacientes submetidos a TARC^{7,24}. Na análise multivariada, Madeddu observou que a TSH, mas não a T4L e a T3L, correlacionava-se positivamente com a duração da TARC e negativamente com a contagem de células CD4 naive⁴. Vários autores sugerem que esta associação entre a função tiroideia e a contagem CD4 seja mediada por citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF-alfa e IL-2), que se encontram aumentadas nos doentes infetados pelo VIH, tanto antes como durante a terapêutica^{4,24,31}. Assim, os doentes com a menor contagem de células CD4 antes do início do tratamento poderão ter maior risco de desenvolver hipotiroidismo subclínico durante a TARC, como parece ocorrer com as complicações lipodistróficas³². Nos doentes com hipotiroidismo subclínico, 2 doentes (25%) tinham contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm³.

Carella descreveu a coinfeção pelo vírus da hepatite C (VHC) como fator de risco para o hipotiroidismo; esta associação pode ser

mediada por alterações autoimunes (justificadas pela presença de anticorpos antitiroideos em doentes com infeção pelo VHC) ou por efeitos adversos da terapêutica com interferão³³. Outros autores não observaram esta associação^{4,7,10,11,15,34}. O aumento do colesterol total durante a TARC foi considerado preditor de hipotiroidismo subclínico num estudo de Bongiovanni, que sugere que os doentes que desenvolvem hipercolesterolemia após o início da TARC são aqueles que têm maior risco de hipotiroidismo subclínico³⁰. No nosso estudo não averiguámos a relação do hipotiroidismo com a coinfeção por VHC ou com o colesterol.

O hipertiroidismo subclínico ocorre em 0,4-0,7% da população geral e até 1,3% nos doentes VIH^{13,15,22}. A incidência em indivíduos infetados é cerca de 3,4 por 10.000 doentes-ano²². Progredir para hipertiroidismo clínico numa taxa de 1-2% por ano nos indivíduos com níveis de TSH inferiores a 0,1 mIU/L²⁶. Na amostra apenas 2 doentes (0,53%) tinham esta alteração tiroideia e nenhum deles apresentava um valor tão baixo de TSH. O tratamento deve ser realizado se a disfunção estiver associada a doença de Graves ou a doença nodular da tiroide, em doentes com idade superior a 60 anos e nos que tiverem um elevado risco cardiovascular, osteopenia ou osteoporose ou sintomas sugestivos de hipertiroidismo²⁶.

O hipertiroidismo clínico é encontrado numa percentagem inferior a 2% tanto na população geral^{17,20} como nos doentes infetados pelo VIH^{4,12,13}. A doença de Graves, uma doença autoimune que resulta na produção de TRAbs²⁷, é a principal causa de hipertiroidismo na população geral e nos indivíduos infetados pelo VIH^{8,17}.

A síndrome inflamatória de reconstituição imune resulta da disfunção da restauração da imunocompetência nos primeiros 6 meses após a introdução da TARC³⁵. A população de células CD4 tendem a aumentar de acordo com um padrão bifásico após a introdução da TARC. Numa primeira fase (primeiros 2-3 meses de tratamento), há supressão da replicação do vírus e aumento das células T memória que são redistribuídas a partir de tecidos linfoides para o sangue periférico, o que leva a um rápido aumento da contagem de células CD4³⁶⁻³⁹. Neste período pode ocorrer reativação de infeções oportunistas por *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* ou citomegalovírus, sendo as células CD4 memória específicas para os antigénios desses agentes^{35,37}. Numa segunda fase, as células CD4 naive aumentam lentamente, devido à repopulação e à produção pelo timo^{36,37,39,40}. A involução do timo tende a ocorrer com a idade, mas pode permanecer funcional em indivíduos infetados pelo VIH, o que sugere que a depleção de células T induzida pela infeção poderá levar à maturação de timócitos⁴¹.

A doença de Graves pode ocorrer como uma manifestação tardia da síndrome inflamatória de reconstituição imune, com uma prevalência de 3% na mulher e 0,2% no homem, sendo diagnosticada num período muito variável após a introdução da terapêutica, variando entre 8-53 semanas consoante os diferentes autores^{8,14,35,37,42}. Esta associação foi descrita pela primeira vez por Gilquin em 1998, mas atualmente os mecanismos responsáveis por esta associação ainda permanecem desconhecidos³⁶. Observámos que 1,33% dos doentes estudados tinha doença de Graves, mas não avaliámos em que altura foi efetuado o diagnóstico.

A associação da doença de Graves à utilização da TARC foi bem demonstrada por Jubault, que observou que os anticorpos antiTPO e TRAbs surgiram após o aumento muito rápido de células CD4 derivado da TARC em doentes cujos anticorpos eram persistentemente negativos antes da terapêutica¹⁴. Além disso, Chen observou que os indivíduos com doença de Graves tinham uma contagem inicial de células CD4 significativamente mais baixa e um incremento da contagem com a TARC significativamente maior em relação ao grupo controlo³⁷. Em alguns estudos, o hipertiroidismo associou-se positivamente ao uso de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (nomeadamente o efavirenz), à raça negra e à utilização de drogas nos 6 meses anteriores ao diagnóstico^{22,34}.

O bócio multinodular tóxico é a segunda principal causa de hipertireoidismo. Vanderpump descreveu uma prevalência de 1% em doentes seropositivos¹⁷; na nossa amostra a prevalência foi apenas de 0,53%. Um doente com bócio multinodular tinha sido submetido a tiroidectomia total por bócio multinodular tóxico.

Três doentes (0,80%) tinham sido submetidos a tiroidectomia total por microcarcinoma papilar da tireoide, de acordo com o diagnóstico anatomopatológico.

A deficiência isolada de T4L ocorre entre 1,3-6,8% dos infetados pelo VIH^{4,7,24}. Encontrámos uma prevalência de 1,59%. Esta identidade tem sido associada ao uso de didanosina, estavudina e ritonavir por alguns autores, mas não se conhece o significado clínico desta alteração^{4,23}. Os indivíduos assintomáticos com diminuição isolada dos níveis de T4L têm um maior pico de TSH após a estimulação com hormona libertadora de tirotrofina (TRH), o que sugere que a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide está intacta, tornando a insuficiência hipotalâmica ou hipofisária menos provável²³.

A síndrome do eutiroides doente pode afetar até 70% dos doentes em estado crítico, estando associado a um aumento da mortalidade⁴³. A alta prevalência observada pode ser atribuída, em parte, ao excesso de testes de função tiroideia requisitados em doentes hospitalizados e à terapêutica com corticosteroides, heparina e outros fármacos não esteroides¹⁵. Calza e Madge observaram que 16-17% dos doentes submetidos a TARC desenvolveram esta síndrome^{9,15}. No nosso estudo, apenas 2,12% dos indivíduos tinha esta alteração, o que pode ser explicado pelo facto de os doentes incluídos serem do ambulatório. Esta síndrome sugere disfunção tiroideia, mas deve ser considerada como uma resposta endócrina fisiológica à doença grave (nomeadamente em casos avançados de infeção pelo VIH)^{8,43}. Caracteriza-se globalmente por redução da produção de T3 (por diminuição da 5'-desiodiação da T4), elevação de T3 reversa, T4L variável e nível de TSH normal ou diminuído consoante a gravidade da doença⁸. Parece resultar da falta de estimulação pela TRH, uma vez que após administração de TRH ocorre aumento dos níveis de TSH e subsequentemente de T3L e T4L⁴⁴. Durante a recuperação do evento agudo as hormonas tiroideias regressam progressivamente aos valores basais normais, mas a TSH pode aumentar temporariamente, simulando um hipotireoidismo^{43,44}. Portanto, os testes de função tiroideia não devem ser requisitados nos doentes críticos, exceto se houver uma forte suspeita de disfunção tiroideia. Perante alterações destes testes no contexto de uma infeção descontrolada pelo VIH, o diagnóstico de síndrome do eutiroides doente deve ser sempre ponderado^{8,43}.

As recomendações da Associação Americana de Tireoide aconselham o rastreio de disfunção tiroideia através do doseamento da TSH nos indivíduos com idade superior a 35 anos ou mais precocemente se houver risco acrescido ou sintomas sugestivos de disfunção tiroideia⁴⁵. Além disso, o doseamento da T4L apenas é recomendado se houver alteração do valor de TSH ou se houver suspeita de hipotireoidismo central ou resistência à hormona tiroideia⁴⁵.

A necessidade de realização de rastreio sistemático da função tiroideia em doentes assintomáticos infetados pelo VIH é uma questão controversa, pois não existe evidência científica suficiente que comprove o seu benefício. Se por um lado alguns autores recomendam o rastreio de alterações da função tiroideia em todos os doentes submetidos a TARC^{22,30}, outros referem que o rastreio nesta população é desnecessário¹³. Hoffmann defende a análise da função tiroideia em doentes com sintomas sugestivos ou com sintomas sistémicos inespecíficos⁸. Wiener sugere o rastreio nos doentes do sexo masculino de raça negra ou consumidores de cocaína e heroína, devido à maior prevalência de disfunção tiroideia nesta população³⁴. Beltran e Madeddu recomendam o rastreio nos doentes submetidos a TARC, sobretudo se tratados com estavudina, e

nos que apresentem baixa contagem CD4^{4,7}. Contudo, um estudo recente em indivíduos recém-diagnosticados com infeção por VIH demonstrou uma prevalência de disfunção tiroideia de 30% em indivíduos que ainda não estavam sob TARC, sugerindo a monitorização sistemática da função tiroideia antes de iniciar a terapêutica nos doentes infetados¹².

O presente estudo apresenta várias limitações. É difícil comparar prevalências de doenças em indivíduos com diferente adesão e duração da TARC. Além disso, não podemos excluir o viés de seleção, uma vez que só foram analisados os resultados dos doentes que foram selecionados pelo especialista em doenças infecciosas e encaminhados para a consulta de endocrinologia por apresentarem alguma alteração metabólica e/ou lipodistrofia. A idade dos doentes da amostra era mais homogênea em relação a outros estudos e não houve comparação dos resultados com um grupo controlo não infetado pelo VIH. Como realizámos um estudo transversal, apenas pudemos estabelecer associações e não determinar causalidade ou fatores de risco associados à disfunção tiroideia. Com uma amostra de pequena dimensão, o poder de identificar associações estatisticamente significativas em alterações que ocorrem numa fração pequena de indivíduos é limitada. Assim sendo, consideramos que são necessários estudos de seguimento de larga escala que permitam a compreensão e associação das alterações endócrinas, nomeadamente disfunção tiroideia, com a introdução da TARC em doentes infetados pelo VIH.

Conclusão

Na nossa população de doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC, as alterações mais frequentes foram o hipotireoidismo subclínico e a doença de Graves, estando de acordo com o descrito na literatura. A prevalência global de alterações da função tiroideia foi baixa quando comparada com outros estudos, aproximando-se da prevalência estimada na população geral. Consideramos que os doentes assintomáticos infetados pelo VIH-1 submetidos a TARC não deverão ser alvo de rastreio sistemático da função tiroideia. Deverão realizá-lo aqueles que apresentem sintomas sugestivos de alterações tiroideias, sobretudo se estiverem sob terapêutica com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (nomeadamente estavudina). Contudo, são necessários estudos de seguimento de grande escala para uma melhor compreensão do efeito da TARC na função tiroideia e dos possíveis fatores de risco associados.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

- immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853–60.
2. Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(3):403–13.
 3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352(9142):1725–30.
 4. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovicu C, Solinas P, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): A longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 2006;64(4):375–83.
 5. CDC. HIV surveillance - United States, 1981–2008. *MMWR.* 2011;60:689–93.
 6. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11:246.
 7. Beltran S, Lescuré FX, Desailoud R, Douadi Y, Smail A, El Esper I, et al. Thyroid and VIH Group Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: A need for screening. *Clin Infect Dis.* 2003;37(4):579–83.
 8. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):488–94.
 9. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(3):361–3.
 10. Quirino T, Bongiovanni M, Ricci E, Chebat E, Carradori S, Martinelli C, et al. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group Hypothyroidism in HIV-infected patients who have or have not received HAART. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):596–7.
 11. Grappin M, Piroth L, Verges B, Sgro C, Mack G, Buisson M, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14(8):1070–2.
 12. Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients. *Toxicol Ind Health.* 2014;30(10):919–25.
 13. Carvalho LG, Teixeira PF, Panico AL, Cohen MV, Pinheiro MF, Barroso PF, et al. Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(6):450–6.
 14. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4254–7.
 15. Madge S, Smith CJ, Lampe FC, Thomas M, Johnson MA, Youle M, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Med.* 2007;8(1):22–7.
 16. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):964–70.
 17. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Medical Bull.* 2011;99:39–51.
 18. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):566–71.
 19. Zavascki AP, Maia AL, Goldani LZ. Pneumocystis jirovecii thyroiditis: Report of 15 cases in the literature. *Mycoses.* 2007;50(6):443–6.
 20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002;87(2):489–99.
 21. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case-finding? *Clin Endocrinol.* 1999;50(2):217–20.
 22. Nelson M, Powles T, Zeitlin A, Sen P, Scourfield A, Bower M, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(1):113–4.
 23. Beltran S, Lescuré FX, El Esper I, Schmit JL, Desailoud R. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients is not an autoimmune disease. *Horm Res.* 2006;66(1):21–6.
 24. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: Evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS.* 2003;17(5):763–5.
 25. Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res.* 2000;54(5–6):294–5.
 26. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228–38.
 27. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2646–55.
 28. Visser R, Mast Q, Netea-Maier RT, van der Ven AJ. Hashimoto's thyroiditis presenting as acute painful thyroiditis and as a manifestation of an immune reconstitution inflammatory syndrome in a human immunodeficiency virus-seropositive patient. *Thyroid.* 2012;22(8):853–5.
 29. Gomez QC, Vesga GJ, Lowenstein De ME, Suarez RJO, Gil LFA, Valderrama BSL, et al. [Mass screening for hypothyroidism in a cohort of HIV infected patients in a Bogota hospital Colombia]. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(1):59–63.
 30. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, Tordato F, Tincati C, Cicconi P, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):1086–9.
 31. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: Contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood.* 2000;95(10):3191–8.
 32. Mauss S, Corzilius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H, et al. DAGNA Lipanti-retroviral therapy study group Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med.* 2002;3(1):49–55.
 33. Carella C, Mazzotti G, Morisco F, Manganello G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon- α -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1925–9.
 34. Wiener M, Lo Y, Klein RS. Abnormal thyroid function in older men with or at risk for HIV infection. *HIV Med.* 2008;9(7):544–9.
 35. French MA, Lenz N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000;1(2):107–15.
 36. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):693–702.
 37. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine.* 2005;84(2):98–106.
 38. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, et al. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest.* 1999;103(10):1391–8.
 39. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Muratori DS, et al. Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS.* 1999;13(10):1187–93.
 40. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):329–37.
 41. McCune JM, Loftus R, Schmidt DK, Carroll P, Webster D, Swor-Yim LB, et al. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest.* 1998;101(11):2301–8.
 42. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution in HIV-infected individuals after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:743597.
 43. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones.* 2011;10(2):117–24.
 44. Sousa A, Rodrigues E, Medina JL. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS): Factos e controvérsias. *Rev Port End Diab Metab.* 2006;2:25–34.
 45. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573–5.



Artigo original

Insulinoma pancreático: casuística de um hospital central e revisão da literatura



Ana Rita Caldas*, Sofia Teixeira, Anabela Giestas, Cláudia Amaral e Maria Helena Cardoso

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António (CHP-HSA), Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de janeiro de 2015

Aceite a 1 de junho de 2015

On-line a 10 de julho de 2015

Palavras-chave:

Insulinoma

Tumor endócrino pancreático

Hipoglicemia

Keywords:

Insulinoma

Pancreatic endocrine tumour

Hypoglycemia

R E S U M O

Os insulinomas constituem o tumor neuroendócrino pancreático funcionante mais frequente. O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente as características dos insulinomas diagnosticados no Centro Hospitalar do Porto (CHP) em 10 anos. A análise dos doentes com insulinoma seguidos na consulta de Endocrinologia do CHP-HSA de 2002-2012 levou à identificação de 14 casos.

A maioria dos insulinomas eram tumores únicos. A tríade de Whipple foi a manifestação inicial destes tumores e o teste do jejum prolongado o método mais utilizado na demonstração de hiperinsulinismo endógeno. A maioria dos métodos imagiológicos utilizados mostrou baixa sensibilidade na localização tumoral pré-operatória. Apesar de ter sido realizada em apenas metade dos doentes, a cirurgia foi a opção terapêutica que atingiu melhores resultados.

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

Pancreatic insulinomas at a central hospital and literature review

A B S T R A C T

Insulinomas are the most common functioning pancreatic neuroendocrine tumors. The aim of this study was to evaluate the characteristics of the insulinomas diagnosed in our hospital during 10 years. We analysed retrospectively the clinical records of the patients with insulinoma followed in our hospital from 2002 to 2012 and identified 14 cases.

Most of them were single tumors. The Whipple's triad was the initial manifestation of these tumors and the prolonged fasting test the most used method in the demonstration of endogenous hyperinsulinism. The most used imaging methods showed low sensitivity in the preoperative location of the tumor. Despite performed in only half of our patients, surgical treatment reached better results.

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

Introdução

O insulinoma é um tumor derivado das células β (beta) pancreáticas; apesar de raro, é o tumor endócrino pancreático mais frequente¹. Estima-se que a sua incidência seja de 4 casos por milhão/ano nos EUA¹, mas não existem dados acerca da sua incidência em Portugal. Apesar de poder surgir em qualquer idade²,

a idade média de apresentação é de 45 anos, com predomínio no sexo feminino (pode atingir uma razão 2:1)³. Estes tumores são habitualmente funcionantes e as suas dimensões são geralmente pequenas na altura do diagnóstico devido à exuberância da sintomatologia causada pelo excesso de insulina secretada⁴. Na maioria das situações são tumores únicos e benignos, mas cerca de 10% são malignos (identificados pela presença de metástases) e cerca de 10% são múltiplos; 50% destes últimos estão associados à síndrome neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)⁵. Apesar de funcionantes e quase exclusivamente localizados no pâncreas, são por vezes difíceis de diagnosticar, havendo um hiato temporal até

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rita.pgc@gmail.com (A.R. Caldas).

o diagnóstico ser estabelecido: os episódios de hipoglicemia sintomática são inespecíficos, passam muitas vezes despercebidos e por vezes são atribuídos a perturbações psiquiátricas^{6,7}.

A tríade de *Whipple*, principalmente se despoletada pelo jejum prolongado, é a base do diagnóstico clínico do insulinoma⁸. Esta consiste na presença de hipoglicemia documentada e sintomática, com reversão após a ingestão/administração de hidratos de carbono⁸. Os níveis inapropriadamente elevados de insulina (hiperinsulinismo endógeno) causam episódios hipoglicémicos caracterizados por sintomas adrenérgicos e neuroglicopénicos, que ocorrem principalmente em jejum ou após exercício físico⁹. O diagnóstico bioquímico de insulinoma é estabelecido quando é documentada uma hipoglicemia com níveis inapropriadamente elevados de insulina, espontânea ou provocada pelo teste do jejum prolongado¹⁰. Para uma glicemia inferior a 50 mg/dL, os doentes com insulinoma apresentam geralmente níveis plasmáticos de insulina superiores a 5-10 uU/mL e uma razão insulina/glicose superior a 0,3¹⁰.

O tumor é quase sempre intrapancreático¹¹, sendo o envolvimento extraglandular raro¹². Existem várias técnicas invasivas e não-invasivas utilizadas na localização do insulinoma antes da abordagem cirúrgica³. Cerca de 80% dos insulinomas apresenta dimensões inferiores a 2 cm e por isso não é muitas vezes evidente nos estudos de imagem pré-operatórios¹⁰. Por outro lado, a sua identificação durante a exploração cirúrgica sem o auxílio da ecografia intraoperatória é também difícil dadas as reduzidas dimensões e a localização intraparenquimatosa¹³. Apesar da evolução dos métodos diagnósticos nos anos mais recentes, a localização dos insulinomas permanece ainda um desafio¹⁴.

O tratamento primário do insulinoma é a excisão cirúrgica, na maioria das vezes curativa, principalmente se o tumor foi localizado pré ou intraoperatoriamente¹⁴. O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas permite atualmente a remoção laparoscópica da maioria destes tumores¹⁵. O tratamento médico está disponível para os doentes com contra-indicações cirúrgicas, para controlo pré-operatório da glicemia ou para os casos de doença metastática irremediável¹⁶.

O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente a apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento dos insulinomas diagnosticados no Centro Hospitalar do Porto (CHP) num período de 11 anos.

Métodos

Neste estudo foram identificados e analisados retrospectivamente 14 doentes com o diagnóstico de insulinoma seguidos na consulta externa de Endocrinologia do CHP no período entre janeiro de 2002 a dezembro de 2012 (11 anos). A colheita de dados foi efetuada através da consulta do processo clínico de cada doente.

O critério diagnóstico de insulinoma nos doentes tratados cirurgicamente foi a confirmação histológica do tumor. Nos doentes submetidos apenas a tratamento médico, o critério utilizado foi a evidência clínica e analítica de insulinoma: hipoglicemia documentada em jejum com sintomas adrenérgicos e/ou neuroglicopénicos e valores de peptídeo C e insulina plasmáticos compatíveis com hiperinsulinismo endógeno. Foram excluídas através da história clínica outras causas de hipoglicemia, nomeadamente consumo de sulfonilureias e administração exógena de insulina. Da informação avaliada fizeram parte os dados epidemiológicos, a apresentação clínica, os métodos de diagnóstico, a abordagem terapêutica e a evolução posterior dos doentes.

A análise estatística dos resultados foi realizada com Microsoft Excel® 2010.

Resultados

No período acima citado foram identificados 14 casos de insulinoma pancreático, 12 (85,7%) dos quais em doentes do sexo feminino. A média de idades à data do diagnóstico era de 60,9 anos (mín. 17, máx. 84) e o tempo médio de seguimento destes doentes foi 4,1 anos (mín. 7 meses; máx. 11 anos).

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi em média 20,9 meses (mín. 3 meses; máx. 6 anos). A apresentação clínica foi sob a forma de hipoglicemia em jejum em todos os casos, estando a tríade de *Whipple* universalmente presente. Na maioria dos casos (71%) as hipoglicemias foram documentadas apenas em jejum, apesar de em 29% também se terem manifestado no período pós-prandial.

A prova do jejum prolongado foi realizada em 9 doentes (64%) e foi positiva em todos, tendo sido suspensa em média ao fim de 8,6 h de jejum (mín. 4; máx. 12). No momento da suspensão da prova a glicemia média era 31,3 mg/dL (mín. 18; máx. 48, para n: 70-105 mg/dL), a insulinemia média 27,5 uU/mL (mín. 8,6; máx. 119, para n: 2,6-24,9 uU/mL) e peptídeo C médio: 4,5 ng/mL (mín. 2,1; máx. 8,4, para n: 1,1-4,4 ng/mL). Nos doentes que realizaram esta prova foi aplicada a razão insulina/glicemia proposta por Fajans e Floyd¹⁷, que foi em média 1,05 (mín. 0,26; máx. 5,17, para n: <0,03), sugerindo hiperinsulinismo endógeno em todos os casos. Os doentes que não realizaram a prova apresentavam hipoglicemias em jejum (<50 mg/dL) com valores simultâneos de insulina e peptídeo C compatíveis com hiperinsulinismo endógeno.

A presença de outros distúrbios endócrinos associados ao insulinoma foi excluída em todos os casos, à exceção de uma doente de 30 anos que apresentava concomitantemente um hiperparatiroidismo primário, mais tarde diagnosticado com a síndrome MEN-1.

Após a confirmação analítica de hiperinsulinismo endógeno, a investigação prosseguiu com a localização tumoral (fig. 1). A maioria dos doentes realizou vários exames de localização tumoral. A localização inicial da maioria dos insulinomas foi por tomografia computadorizada (TC) abdominal (8 dos 14 casos); em 3 destes as características imagiológicas do insulinoma eram atípicas – um nódulo hipovascular e 2 nódulos quísticos.

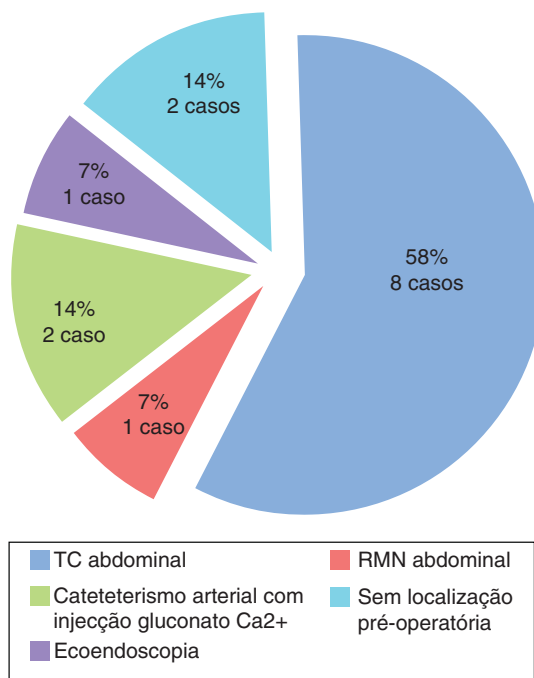


Figura 1. Localização pré-operatória do insulinoma.

Nos 6 casos em que o tumor não foi localizado por TC e nos 3 casos em que as características tumorais na TC eram atípicas foram realizados exames adicionais de localização tumoral. Dos 6 doentes sem localização tumoral por TC, em 2 deles a localização tumoral definitiva foi conseguida apenas por cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio, em um deles por ressonância magnética (RM) e noutro por ecoendoscopia digestiva alta. Em 2 doentes a localização pré-operatória do tumor não foi possível com nenhuma destas técnicas (nem tinha sido previamente por TC). Na nossa série, calculando para cada método isoladamente, a sensibilidade encontrada para a TC abdominal foi de 58% (8 em 14 doentes), para a ecoendoscopia de 60% (3 em 5 doentes), para a RM abdominal de 50% (4 em 8 doentes), para o cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio de 100% (3 doentes) e para a cintigrafia com receptores da somatostatina de 55,5% (5 em 9 doentes). A cintigrafia foi especialmente importante na doente com MEN-1, em que para além da deteção de múltiplas lesões captantes dispersas no corpo e cauda pancreáticos foi detetada metastização ganglionar regional; nos restantes doentes não houve captação sugestiva de metastização. Dos 2 casos sem localização pré-operatória do insulinoma, apenas um foi localizado intraoperatoriamente por palpação e ecografia intraoperatória.

A dimensão imagiológica média dos insulinomas únicos (obtida por TC abdominal) era 14,2 mm (mín. 8, máx. 20 mm); na doente com MEN-1 as dimensões dos tumores pancreáticos variavam entre 2-45 mm de diâmetro. Relativamente ao local de instalação tumoral, a maioria dos insulinomas era cefalo-pancreático (9 casos – 65%); em 2 casos o tumor localizava-se no corpo, noutros 2 casos a localização era caudal e num caso as lesões distribuíam-se pelo corpo e cauda pancreáticos (MEN-1).

O tratamento primário foi cirúrgico em 7 casos (50%) – figura 2. A abordagem cirúrgica foi por enucleação laparoscópica em 3 casos (insulinomas cefalo-pancreáticos), pancreatectomia corpo-caudal em 2 casos (um deles sem localização pré e intraoperatória do insulinoma) e duodenopancreatectomia cefálica (DPC) nos restantes 2. Foi realizada ecografia pancreática intraoperatória para confirmação da localização tumoral em 3 casos e detetado insulinoma em 2.

Cinco doentes foram reintervencionados cirurgicamente. Foi necessária reintervenção precoce em 4 destes, 3 por complicações

infeciosas intra-abdominais e um por ocorrência de estenose da anastomose biliodigestiva após DPC. No quinto doente reintervencionado a localização tumoral inicial pré-operatória não tinha sido evidente, pelo que se optou pela pancreatectomia corpo-caudal por suspeição de palpação intraoperatória de nódulo no corpo pancreático. No entanto, devido à persistência de hiperinsulinismo endógeno no pós-operatório, o doente realizou um cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio que localizou o insulinoma na região cefálica do pâncreas. O doente foi por isso reintervencionado um ano depois para totalização da pancreatectomia.

Seis dos 7 doentes abordados cirurgicamente (85,7%) ficaram curados (resultado histológico compatível com tumor neuroendócrino benigno e bem diferenciado). O único caso em que não foi conseguida cura cirúrgica foi na doente com MEN-1 (que havia realizado pancreatectomia corpo-caudal), em que houve recidiva tumoral na região cefalo-pancreática; por contraindicação cirúrgica a doente não foi reintervencionada, tendo ficado sob terapêutica médica com análogos da somatostatina. A análise histológica da peça operatória desta doente revelou carcinomas neuroendócrinos múltiplos com metastização ganglionar.

Em 7 dos 14 doentes (50%) o tratamento primário do insulinoma foi conservador/médico (fig. 3): em 3 casos por recusa cirúrgica e em 4 por comorbilidades que contraindicavam a cirurgia. A terapêutica médica inicial foi com análogos da somatostatina (subcutânea ou intramuscular) em 6 doentes; num deles houve agravamento dos episódios hipoglicémicos pelo que a terapêutica foi alterada para verapamil, com boa resposta. O sétimo doente iniciou terapêutica com diazóxido, mas esta terapêutica foi alterada para análogos da somatostatina após alguns meses, por indisponibilidade do fármaco. Dos 6 doentes que permaneceram sob análogos da somatostatina, 5 necessitaram de aumento gradual da dose por recorrência das hipoglicemias. À data da realização do estudo os doentes encontravam-se sob terapêutica médica em média há 3,8 anos.

Relativamente à evolução clínica a longo prazo dos 14 doentes (fig. 4) verificámos que 6 (43%) obtiveram cura cirúrgica

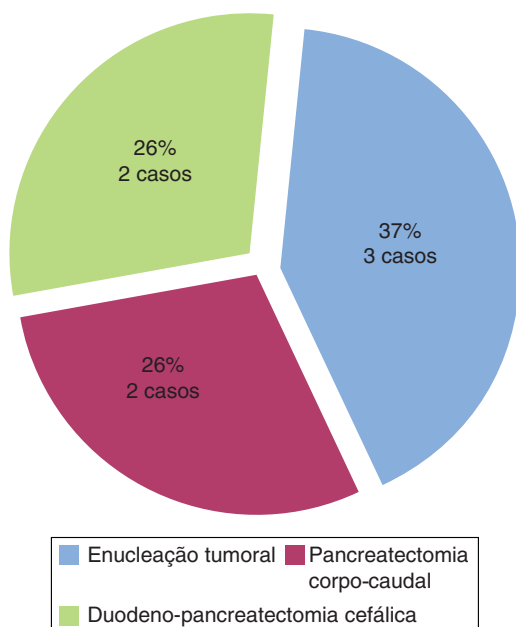


Figura 2. Tipo de abordagem cirúrgica efetuada.

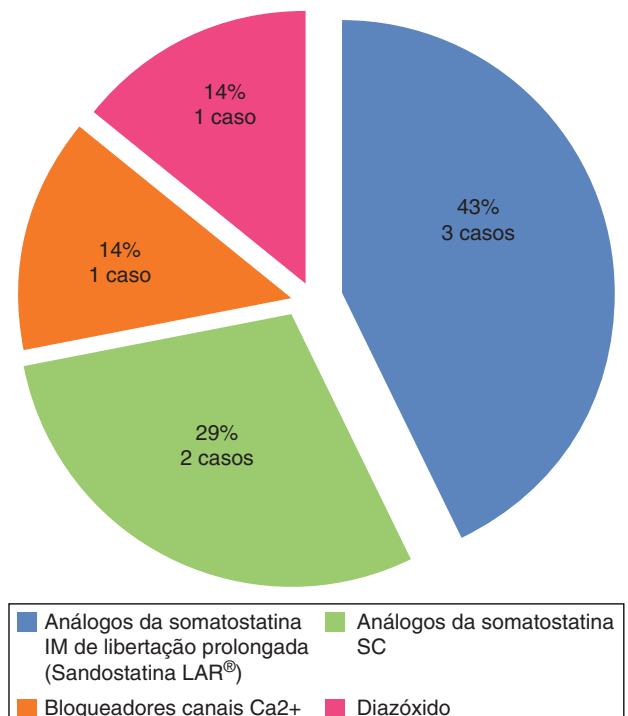


Figura 3. Terapêutica médica dos doentes que não realizaram tratamento cirúrgico.

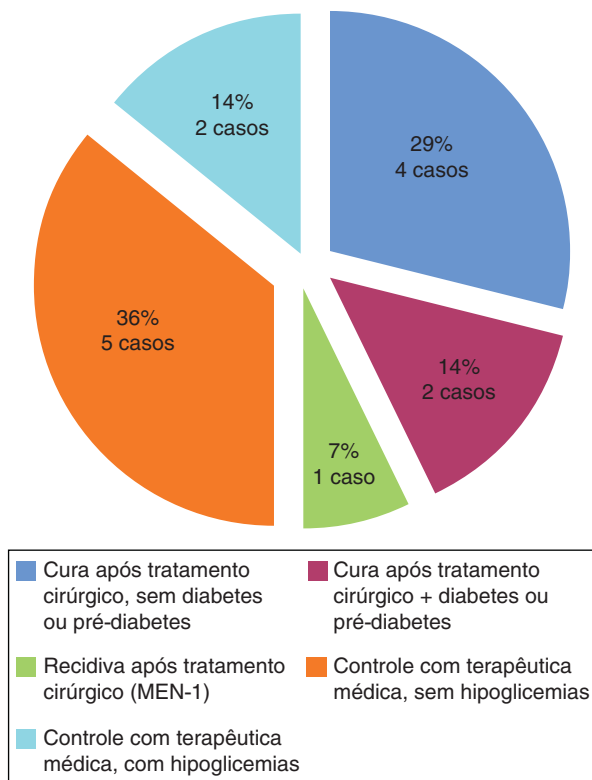


Figura 4. Evolução da doença no período de seguimento na consulta de endocrinologia.

(2 deles com desenvolvimento de diabetes mellitus após cirurgia com necessidade de insulino-terapia) e 5 (36%) mantiveram doença controlada sob terapêutica médica (sem hipoglicemias). Dos restantes 3 doentes, um recidivou após cirurgia (MEN-1) e manteve-se posteriormente sob terapêutica médica e os outros 2 mantiveram hipoglicemias esporádicas sob análogos da somatostatina, por incumprimento terapêutico. Destes 3, todos apresentavam contra-indicação a intervenção ou reintervenção cirúrgica.

Discussão e revisão

Os insulinosomas são a causa mais frequente de hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno, de tal forma que, apesar de raros, devem ser sempre considerados em doentes com hipoglicemias de repetição que não se encontram sob terapêutica hipoglicemiante¹⁸. No nosso estudo a média etária foi superior à descrita na literatura (60,9 anos), tal como o predomínio da doença no sexo feminino (6:1), diferenças provavelmente no contexto do reduzido tamanho populacional.

O sintoma de apresentação universal foi a hipoglicemia em jejum associada à tríade de Whipple, tal como descrito na maioria das séries publicadas; em 4 casos (29%) os doentes apresentaram também hipoglicemias pós-prandiais. A presença conjunta de hipoglicemias em jejum e pós-prandiais ocorre em cerca de 21% dos casos de insulino-oma e a presença exclusiva de hipoglicemias pós-prandiais em cerca de 6%^{19–21}, pelo que nunca se pode excluir o diagnóstico de insulino-oma tendo em conta apenas o momento em que ocorre a hipoglicemia. As manifestações clínicas do insulino-oma podem mimetizar distúrbios do sistema nervoso central como a epilepsia e distúrbios psiquiátricos, levando a um atraso temporal no seu diagnóstico, sendo por isso necessário um elevado grau de suspeição^{18,22}. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença na nossa série foi semelhante ao descrito na literatura (20,9 meses). Destacamos, no entanto, 3 doentes que

apresentavam sintomas compatíveis com hipoglicemias há mais de 3 anos sem que houvesse suspeita da doença.

O teste do jejum prolongado é considerado o «gold standard» no diagnóstico de insulino-oma²³, já que identifica a relação entre a hipoglicemia e os sintomas do doente e permite mostrar níveis de insulina inapropriadamente elevados para um determinado valor de hipoglicemia (hiperinsulinismo endógeno). No entanto, raramente são necessárias 72 h de jejum para atingir uma hipoglicemia num doente com insulino-oma, já que na maioria dos casos a hipoglicemia surge antes das 48 h²⁴. Existem vários autores que propõem a diminuição da duração do teste²⁵ e alguns sugerem mesmo a sua alteração para 48 h dado permitir detetar mais de 97% dos casos de insulino-oma²⁶. Na nossa série a hipoglicemia sintomática no contexto do teste do jejum prolongado foi atingida em todos os doentes antes da 12 h, o que corrobora a informação desses estudos.

Na sua maioria os insulinosomas eram únicos, esporádicos e de pequenas dimensões – todos com um diâmetro inferior a 20 mm, compatível com o descrito na literatura²⁷; na nossa série houve apenas um caso com tumores pancreáticos múltiplos, de maiores dimensões e com critérios de malignidade, correspondente à doente com MEN-1. A suspeita desta síndrome deve estar sempre presente nos doentes com insulino-oma, particularmente se existirem lesões pancreáticas múltiplas e/ou metastização. Aproximadamente 4–10% dos doentes com hiperinsulinismo têm MEN-1²⁸ e cerca de 76% dos doentes com MEN-1 apresentam insulinosomas múltiplos, 20% dos quais são malignos²⁹. A doente referida apresentava um hiperparatiroidismo primário prévio, pelo que a suspeita de uma síndrome MEN-1 foi imediata, tendo sido posteriormente realizado estudo genético que confirmou mutação do gene *MEN1*.

Uma vez realizado o diagnóstico bioquímico, devem seguir-se exames de localização. A sensibilidade dos exames imagiológicos na deteção dos insulinosomas é muito variável conforme as séries e não existe consenso acerca do melhor método de localização tumoral. As técnicas imagiológicas não invasivas como a TC e a RM são as primeiras a ser realizadas e são úteis na deteção de tumores com diâmetro superior a 1 cm, mas podem não detetar tumores infracentimétricos³⁰ pelo que, dado o reduzido tamanho da maioria dos insulinosomas, um estudo imagiológico inicial negativo não exclui a sua presença. No entanto, nos últimos anos, a utilização da TC helicoidal com contraste em fase dupla tem permitido a aquisição de imagens durante uma fase específica do realce pelo meio de contraste. No caso dos insulinosomas, como são tumores tipicamente vascularizados, a captação de imagens em fase arterial tem-se mostrado muito vantajosa na deteção de tumores de menores dimensões³¹. Na nossa série, a TC helicoidal com contraste em fase dupla foi utilizada apenas nos últimos anos, tendo sido realizada em 5 dos 14 doentes; o insulino-oma foi localizado em todos.

Técnicas invasivas como a ecoendoscopia, o cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio e a ecografia pancreática intraoperatória têm mostrado melhores resultados na localização desses insulinosomas, apesar das desvantagens inerentes ao facto de serem métodos invasivos^{32–37}. A ecoendoscopia tem sido uma técnica mais utilizada nos últimos anos e apresenta uma sensibilidade que pode ir dos 40 aos 93%^{38,39}, variando conforme a localização do tumor e a experiência do operador. O cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio foi outrora considerado o «gold standard» na localização dos insulinosomas e a sua sensibilidade varia entre 80–94%^{40,41}. No entanto, o facto de ser um método invasivo e tecnicamente exigente torna-o menos disponível⁴². A cintigrafia de receptores da somatostatina pode ser utilizada na localização tumoral, na deteção de metástases e na vigilância da resposta tumoral à terapêutica médica com análogos da somatostatina. No entanto, como nem todos os insulinosomas expressam receptores da somatostatina tipo 2 (SST 2), a sua sensibilidade é tendencialmente inferior a 50%⁴³.

A tomografia emissora de positrões integrada com tomografia computadorizada (PET/TC) associada a radiofármacos tem sido utilizada de forma crescente nos últimos anos nos doentes com tumores neuroendócrinos. Este método de imagem não foi utilizado em nenhum dos doentes da nossa série, mostrando, no entanto, ser uma técnica muito promissora. Apesar de pouco útil nos doentes com insulinooma devido à baixa captação pancreática, a ^{18}F -fluorodihydroxyphenylalanine (^{18}F -FDOPA) PET/TC tem-se mostrado útil na deteção tumoral dos doentes com insulinooma, nomeadamente quando associada à administração prévia de carbidopa^{44,45}. Adicionalmente, os peptídeos análogos da somatostatina ligados ao DOTA e marcados com ^{68}Ga (^{68}Ga), como o DOTATATE, o DOTATOC e o DOTANOC, ligam-se especificamente aos SST (principalmente os SST2) e têm mostrado resultados promissores na deteção de tumores neuroendócrinos gastrointestinais e pancreáticos, principalmente quando comparados com as técnicas de imagem anatómica como a TC e a RM^{46,47}. A PET/TC com marcação por estes radiofármacos poderá portanto ser considerada um método adjuvante na deteção dos insulinoomas, principalmente quando os outros estudos de localização são inconclusivos⁴⁸. Estudos recentes sugerem inclusivamente que a PET/TC com DOTA-peptídeos radiomarcados com ^{68}Ga tem uma sensibilidade superior à cintigrafia de recetores da somatostatina na deteção de tumores neuroendócrinos pancreáticos^{49,50}.

A ecografia intraoperatória tem-se mostrado muito útil na localização de tumores de pequenas dimensões e na definição da relação anatómica do tumor com o ducto pancreático principal, ducto biliar e vasos adjacentes, permitindo determinar o método cirúrgico mais indicado para cada caso (enucleação vs. pancreatectomia)^{15,51}. Este exame pode detetar mais de 85% dos insulinoomas¹⁵, pelo que deve ser realizado sempre que possível. Quando associado à palpação pancreática intraoperatória pode atingir uma sensibilidade superior a 95%⁵².

Apesar de alguns autores defenderem que um cirurgião experiente consegue localizar intraoperatoriamente um insulinooma com maior sensibilidade do que os métodos imagiológicos disponíveis¹⁴, a maioria dos estudos demonstra que entre 10-27% dos insulinoomas não localizados pré-operatoriamente também não o são intraoperatoriamente¹¹, pelo que a sua localização prévia é essencial⁵³. Para além disso, ao delimitar o campo de intervenção, a localização pré-operatoria do insulinooma diminui o grau de manipulação cirúrgica do pâncreas¹¹.

A comparação entre as sensibilidades de localização tumoral dos vários métodos utilizados na nossa série é de difícil interpretação, dado que nem todos os doentes realizaram todos os procedimentos de localização e dada a evolução dos procedimentos imagiológicos ao longo dos anos. No entanto, os métodos com maior sensibilidade na localização tumoral aparentaram ser o cateterismo arterial com injeção de gluconato de cálcio (100%), a ecoendoscopia (60%) e a TC abdominal (58%), com percentagens sobreponíveis às relatadas na literatura. As baixas sensibilidades apresentadas pela TC e pela ecoendoscopia estão maioritariamente relacionadas com o reduzido diâmetro tumoral e, no caso da primeira, com a utilização da TC convencional nos primeiros anos; no caso da segunda, os fatores inerentes ao operador também poderão ter interferido. O cateterismo arterial, apesar da sua elevada sensibilidade, deixou de ser realizado tão frequentemente devido à possibilidade de localização tumoral por métodos de imagem não invasivos, nomeadamente a TC helicoidal com contraste em dupla fase. Dos 2 doentes sem localização pré-operatoria do tumor, um foi localizado intraoperatoriamente por palpação e ecografia intraoperatória, acabando o outro por ser submetido a uma pancreatectomia distal «cega» que não removeu o insulinooma. A escolha do melhor método imagiológico para localização do insulinooma deve ser ponderada para cada doente em particular, tendo sempre em conta as vantagens e desvantagens de cada um. As técnicas não-invasivas deverão ser

realizadas em primeiro lugar, particularmente a TC e a RM abdominais; caso não seja possível localizar o tumor, devem ser ponderadas técnicas invasivas e evitar ao máximo a exploração cirúrgica sem localização tumoral prévia. O surgimento da PET/TC marcada com radiofármacos tem mostrado um papel promissor nos casos em que a localização tumoral pelos métodos convencionais não é conseguida. Se a localização pré-cirúrgica se mostrar impossível, a exploração cirúrgica deverá ser realizada com auxílio da ecografia intraoperatória²⁴.

O tratamento de escolha dos insulinoomas é a remoção cirúrgica⁵⁴. Tradicionalmente, a pancreatectomia distal «cega» era a opção cirúrgica mais utilizada quando a localização tumoral pré ou intraoperatória não era possível⁵⁵, tal como aconteceu num dos doentes da nossa série. No entanto, com a melhoria das técnicas de imagem e sua resolução, esta abordagem cirúrgica deixou de ser utilizada³⁷. A maioria dos insulinoomas pancreáticos são lesões únicas benignas de pequenas dimensões, pelo que a técnica cirúrgica de eleição é a enucleação laparoscópica, já que permite preservação do restante parênquima pancreático⁵⁶. A pancreatectomia distal e a DPC estão apenas indicadas para casos de insulinoomas malignos e tumores múltiplos ou de grandes dimensões, em que a enucleação não é bem sucedida³³. Na nossa série, 3 dos 7 doentes (43%) foram submetidos a enucleação tumoral laparoscópica, tendo esta sido impossível nos restantes casos devido à localização tumoral próxima do ducto pancreático principal (3 casos) e à presença de lesões pancreáticas múltiplas (um caso).

No nosso estudo, o tratamento cirúrgico foi realizado apenas em 50% dos casos, uma percentagem inferior à maioria das séries, a relacionar com a média de idades avançada e as comorbilidades de alguns doentes, fatores que constituíram contraindicação cirúrgica. A taxa de cura após cirurgia foi de 85,7% (6 em 7 doentes); única doente que recidivou (MEN-1) mantém-se atualmente sob terapêutica médica com análogos da somatostatina (dada contraindicação para nova abordagem cirúrgica). Após remoção tumoral completa o doente é considerado curado, no entanto, o seguimento com reavaliações periódicas é importante principalmente em doentes com insulinoomas malignos ou com MEN-1⁵⁷.

As complicações cirúrgicas ocorrem em cerca de 14% dos doentes, sendo que as mais frequentemente reportadas são as infeções intra-abdominais, geralmente associadas a fístulas pancreáticas com ou sem abcedação, as infeções da ferida operatória, as complicações hemorrágicas e a pancreatite aguda^{58,59}. Na nossa série de 14 doentes, 3 tiveram complicações infecciosas intra-abdominais e um desenvolveu estenose da anastomose biliodigestiva, todos com necessidade de reintervenção cirúrgica. Este elevado número de complicações é de difícil valorização devido ao reduzido tamanho da população focada.

Após a remoção cirúrgica do insulinooma podem surgir hiperglicemias transitórias nas 48-72 h seguintes devido à diminuição crónica (*down regulation*) do número de recetores da insulina, de tal forma que estes doentes podem necessitar de pequenas doses de insulina subcutânea⁶⁰. A mais longo prazo, os doentes submetidos a cirurgias de remoção do parênquima pancreático podem mesmo desenvolver *diabetes mellitus*, o que ocorre em 4-30% destes casos, conforme a extensão da resseção pancreática; nos doentes que realizam enucleação tumoral este risco é significativamente inferior aos doentes que realizam pancreatectomia parcial^{19,61}.

O tratamento médico está disponível para subgrupos específicos de doentes, nomeadamente para controlo sintomático durante o tempo de espera até à cirurgia, naqueles com contraindicação ou recusa cirúrgica, nos doentes sem critérios de cura após cirurgia e nos doentes com doença metastática irressuscável¹⁶. O tratamento médico dos insulinoomas visa minimizar os sintomas de hipoglicemia em doentes com plano alimentar otimizado (refeições com hidratos de carbono pequenas e frequentes). Entre os fármacos mais utilizados encontram-se os análogos da somatostatina e o

diazóxido. O diazóxido é um fármaco cujo efeito hiperglicemiante é atribuído à inibição da libertação de insulina. Apresenta como efeitos laterais a retenção de sódio, a insuficiência cardíaca congestiva e a hipertricose; apesar da resposta favorável descrita em cerca de 50% dos doentes⁶², este fármaco é atualmente pouco utilizado devido aos seus efeitos colaterais. Os análogos da somatostatina, nomeadamente o octreótido e o lanreótido, são uma alternativa ao diazóxido e atuam através da inibição da secreção de insulina. A sua eficácia ronda os 40-60%^{63,64}. No entanto, cerca de 50% dos insulinosomas não expressa o recetor SST2 (aos quais os análogos da somatostatina se ligam com maior afinidade), desencadeando uma inibição compensatória da libertação de glucagon e um agravamento das hipoglicemias⁶⁵. Daí advém a recomendação de realização de uma cintigrafia de recetores da somatostatina previamente ao início da terapêutica nos doentes com insulino⁶⁵. Adicionalmente, os doentes sob estes fármacos desenvolvem frequentemente taquifilaxia⁶⁶. No nosso estudo, dos doentes que iniciaram análogos da somatostatina houve um com agravamento das hipoglicemias e necessidade de alteração da classe terapêutica. Atualmente, dos 6 doentes sob análogos da somatostatina, 5 necessitaram de aumento gradual das doses do fármaco para controlo das hipoglicemias.

O verapamil⁶⁷ e a fenitoína⁶⁸ também estão descritos como úteis em alguns casos, mas geralmente em associação a outros fármacos.

As indicações para quimioterapia sistémica, que inclui fármacos como a estreptozocina, doxorubicina, 5-fluoruracilo e dacarbazina, incluem doença progressiva com aumento da massa tumoral principal superior a 20% num período de um ano e sintomas tumorais não tratáveis por outros métodos^{69,70}. Apesar de a experiência ser limitada, existem alguns dados recentes que sugerem que os casos refratários poderão também responder ao tratamento com *everolimus*, um inibidor do *mammalian target of rapamycin* (mTOR)⁷¹. Na nossa série nenhum dos doentes realizou ou necessitou deste tipo de terapêutica até à data.

Também recentemente, a opção da injeção ecoguiada de etanol intraoperatória ou por ecoendoscopia tem sido reportada em alguns estudos como alternativa no tratamento de doentes sintomáticos que não são candidatos cirúrgicos⁷².

Na doença metastática avançada com sintomas incapacitantes a decisão terapêutica deverá ser sempre discutida em contexto multidisciplinar.

A maioria dos insulinosomas são benignos, pelo que após a sua remoção completa é esperada a cura e a resolução dos sintomas pré-operatórios, sem necessidade de outro tipo de abordagem. Nos doentes com insulino⁶⁵ benigno o risco de recorrência é baixo (cerca de 5%) e não há uma alteração significativa da sobrevivência^{1,73}; por outro lado, nos doentes com MEN-1 o risco de recorrência a longo prazo após remoção cirúrgica completa do tumor é relativamente elevada (cerca de 20%)^{1,74}. Assim sendo, justifica-se manter o seguimento destes doentes com vigilância sintomática e monitorização glicémica caso haja suspeita de recorrência. Nos casos de recorrência está recomendada uma abordagem diagnóstica e terapêutica semelhante à dos tumores primários.

Conclusões

Devido à sua raridade e à sintomatologia sobreponível a tantas outras patologias neurológicas/psiquiátricas, o diagnóstico de insulino⁶⁵ implica um elevado grau de suspeição; o grande intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico que verificámos existir na nossa série e também noutras séries da literatura é explicado maioritariamente por esse facto. Ao diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo endógeno (geralmente conseguido precocemente na prova do jejum prolongado, como verificámos no nosso grupo de doentes) deve seguir-se a localização tumoral pré-cirúrgica. Esta

deve ser iniciada com métodos não-invasivos como a TC helicoidal, mas alguns exames invasivos como a ecoendoscopia têm um papel importante na localização dos insulinosomas de pequenas dimensões. Na nossa série, apesar de mais de metade dos insulinosomas terem sido localizados por TC abdominal, uma percentagem considerável necessitou de técnicas invasivas ou mesmo de localização intraoperatória. A cintigrafia de recetores da somatostatina e, mais recentemente, a PET/TC com marcação por radiofármacos, parecem ter um papel relevante na localização pré-operatória dos tumores não detetados por TC. A enucleação laparoscópica é o procedimento cirúrgico de escolha na maioria das situações; apesar disso, na nossa série a idade avançada da maioria dos doentes e as suas comorbilidades limitaram o recurso à opção cirúrgica. Como verificámos, a cura cirúrgica é conseguida na maioria dos casos. A monitorização clínica após cirurgia é especialmente importante nos doentes com suspeita de MEN-1 ou insulino⁶⁵ maligno e nos que não atingem a cura após cirurgia.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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

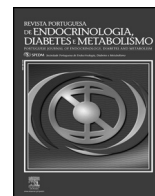
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC. Functional insulinoma incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:711-9.
- Menegaux E, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP. Pancreatic insulinomas. *Amer J Surg.* 1993;165:243-8.
- Dolan LP, Norton LA. Occult insulinoma. *Brit J Surg.* 2000;87:385-7.
- Perry RR, Vinik AI. Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2273-8.
- Waickus CM, de Bustros A, Shakil A. Recognizing factitious hypoglycemia in the family practice setting. *J Am Board Fam Pract.* 1999;12:133-6.
- Graves TD, Gandhi S, Smith SJ, Sisodiya SM, Conway GS. Misdiagnosis of seizures: Insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75:1091-2.
- Beauchet O, Kressig RW, Vischer UM, de Perrot T, de Saussure P. Insulinoma revealed by recurrent falls in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:552-3.
- Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin N Am.* 2009;89:1105-21.
- Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma - experience from 1950 to 1995. *West J Med.* 1998;169:98-104.
- Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(3):519-32.
- Grant C. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1999;28:533-54.
- Grant C. Surgical management of malignant islet cell tumors. *World J Surg.* 1993;17:498-503.
- Bottger TC, Weber J, Beyer J, Junginger T. Value of tumor localization in patients with insulinoma. *World J Surg.* 1990;14:107-14.
- Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteado S, Abdo EE, et al. Insulinoma: Diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:854-8.
- Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol.* 1999;10:182-4.
- De Herder WW, Nierdele B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84:183-8.
- Fajans SS, Floyd JC. Diagnosis and medical management of insulinomas. *Annu Rev Med.* 1979;30:313-29.
- Vig S. Lessons to be learned: A case study approach insulinoma presenting as a change in personality. *J R Soc Promot Health.* 2001;121:56-61.

19. Connor H, Scarpello JH. An insulinoma presenting with reactive hypoglycemia. *Postgrad Med.* 1979;13:735–8.
20. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endoc Metab.* 2006;91:4733–6.
21. Wiesli P, Schmid C, Perren A, Pfammatter T, Spinass GA, Keller U. Hypoglycemia in response to glucose and glucagon in insulinoma patients with negative prolonged fast. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:832–8.
22. Dizon AM, Kowalik S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.* 1999;106:307–10.
23. Grant CS. Gastrointestinal Endocrine Tumors. *Insulinoma.* Baillieres Clin Gastroenterol. 1996;10:645–71.
24. Jyotsana VP, Rangel N, Pal S, Seith A, Sahni P, Ammini AC. Insulinoma: Diagnosis and surgical treatment. Retrospective analysis of 31 cases. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25:244–7.
25. Service FJ, Natt N. The prolonged Fast. *J Clin Endoc Metab.* 2000;85:3973–4.
26. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endoc Metab.* 2000;25:3222–6.
27. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc.* 1976;51:417–29.
28. Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *J Intern Med.* 1995;238:269–80.
29. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, Duh QY, Clark OH. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: The need for a different surgical approach. *Surgery.* 1991;110:998–1004.
30. Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, Flisak M, Prinz RA. Localization of islet cell tumors of the pancreas: A review of current techniques. *Surgery.* 1993;113:242–9.
31. King AD, Ko TC, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol.* 1998;71(841):20–3.
32. Iwanaka T, Matsumoto M, Yoshikawa Y, Koda N, Mochizuki H, Aihara T, et al. Accurate localization of an insulinoma by preoperative selective intra-arterial calcium injection and intra-operative glucose monitoring. *Pediatr Surg Int.* 2000;16:118–20.
33. Thompson NW, Czako PF, Fritts LL, Bude R, Bansal R, Nostrant TT, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas. *Surgery.* 1994;116:1131–8.
34. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, Norton JA. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg.* 2001;136:1020–5.
35. O'Hallon DM, Clarke E, Fenlon HM, O'Keane JC, McEntee GP. Insulinoma of the pancreas. *Am J Surg.* 2001;182:73–4.
36. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CAET-AL. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral TC. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:552–5.
37. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg.* 2002;194:761–4.
38. Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, Pingpank JF, Javor ED, Chang R, et al. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery.* 2005;138:1003–8.
39. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(227):1–7.
40. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: The NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1074–80.
41. Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:229–39.
42. Lo CY, Chan FL, Tam SC, Cheng PW, Fan ST, Lam KS. Value of intra-arterial calcium stimulated venous sampling for regionalization of pancreatic insulinomas. *Surgery.* 2000;128:903–9.
43. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. *J Nucl Med.* 2001;42:1134–8.
44. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(3):409–41.
45. Imperiale A, Bahougne T, Goichot B, Bachellier P, Taïeb D, Namer IJ. Dynamic 18F-FDOPA PET findings after carbidopa premedication in 2 adult patients with insulinoma-related hyperinsulinemic hypoglycemia. *Clin Nucl Med.* 2014. Epub 2014 Dec 29.
46. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTA-TOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Acta Radiol.* 2014;55:389–98.
47. Sharma P, Arora S, Dhull VS, Naswa N, Kumar R, Ammini AC, et al. Evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. *Abdom Imaging.* 2015;40(2).
48. Sadowski SM, Neychev V, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Quezado MM, et al. Detection of insulinoma using 68Gallium-DOTATATE PET/CT: A case report. *Gland Surg.* 2014;3(4):E1–5.
49. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007;48:508–18.
50. Haug AR, Cindea-Drumir R, Auernhammer CJ, Reincke M, Wängler B, Uebles C, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2012;53:1686–92.
51. Shin LK, Brant-Zawadzky G, Kamaya A, Jeffrey RB. Intraoperative ultrasound of pancreas. *Ultrasound Q.* 2009;25:39–48.
52. Kisher O, Bastian D, Frank M, Rothmund M. Diagnostic localization of insulinomas. Experience with 25 patients with solitary tumors. *Med Klin.* 1996;91(6):349–54.
53. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF 2nd, James EM, Gorman B, et al. Localization of pancreatic insulinoma: Comparison of pre- and intra-operative US with CT and angiography. *Radiology.* 1988;166:405–8.
54. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:783–98.
55. Edis AJ, McClrath DC, Van Heerden JA, Fulton RE, Sheedy PF, Service FJ, et al. Insulinoma - Current diagnosis and surgical management. *Curr Probl Surg.* 1976;13(10):1–45.
56. Sweet MP, Izumiso Y, Way LW, Clark OH, Masharani U, Duh QY. Laparoscopic enucleation of insulinomas. *Arch Surg.* 2007;142:1202–4.
57. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: Diagnosis, surgical management and long-term follow-up. *Am J Surg.* 1980;139:682–90.
58. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of insulinoma: Short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012;147(3):261–6.
59. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg.* 2008;95(1):85–91.
60. Chen X, Cai WY, Yang WP, Li HW. Pancreatic insulinomas: Diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002;1(3):458–61.
61. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg.* 2008;95(1):85–9.
62. Cohen MS, Bower RH, Fidler SM, Johnsonbaugh RE, Sode J. Inhibition of insulin release by dophenylhydantoin and diazoxide in a patient with benign insulinoma. *Lancet.* 1973;1:40–1.
63. Gordon P, Comi RJ, Maton PN, Go VL. NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Intern Med.* 1989;110:35–50.
64. Arnold R, Wied M, Behr TH. Somatostatin analogues in the treatment of endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(6):643–56.
65. Reidy-Lagunes D, Thornton R. Pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors: What's new, what's old, and what's different? *Curr Oncol Rep.* 2012;14:249–56.
66. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135:1469–92.
67. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, et al. Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. *Cancer.* 2005;104:264.
68. Hofeldt FD, Dippe SE, Levin SR, Karam JH, Blum MR, Forsham PH. Effects of diphenylhydantoin upon glucose-induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes.* 1974;23:192.
69. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: Analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2372–7.
70. Walter T, Brixli-Benmansour H, Lombard-Bohas C, Cadiot G. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2012;44(2):95–105.
71. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med.* 2009;360(2):195–7.
72. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R147–57.
73. Tsang Y-P, Lang BH-H, Shek TW-H. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. *ANZ J Surg.* 2014. First published online.
74. O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, Service FJ, Grant CS. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1994;18:488–93, discussion 493–484.



Artigo original

Determinantes do estado de saúde dos diabéticos

Rui Santos Cruz^{a,*}, Catarina Elisabete Leitão^{b,c,e} e Pedro Lopes Ferreira^{d,e}^a Departamento de Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal^b Departamento de Fisioterapia, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Instituto Politécnico de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal^c Departamento de Fisioterapia, Instituto Politécnico de Leiria, Leiria, Portugal^d Faculdade de Economia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal^e Centro de Estudos e Investigação em Saúde, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 2 de janeiro de 2015

Aceite a 10 de maio de 2016

On-line a 7 de junho de 2016

Palavras-chave:

Estado de saúde
Diabetes mellitus
Qualidade de vida
Medição de saúde
Questionários

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus é uma doença crónica que exige um elevado compromisso ao nível do autocuidado e autocontrolo dos doentes para aderir e manter os esquemas terapêuticos propostos. Por isso, é determinante identificar os fatores que possam influenciar a autogestão da saúde e a qualidade de vida da pessoa diabética.

Objetivo: O presente trabalho pretendeu avaliar a fiabilidade e a validade da versão breve do perfil de saúde do diabético (diabetic health profile – DHP-18).

Material e métodos: Estudo observacional, descritivo e transversal; participaram 153 diabéticos distribuídos por centros de saúde, farmácias comunitárias e Associação de Diabéticos da Zona Centro de Portugal. O protocolo de recolha de dados incluiu uma medida específica do DHP-18 e uma medida genérica do estado de saúde SF-12, bem como dados clínicos e sociodemográficos.

Resultados: Dos 153 pacientes, 54,2% eram do sexo feminino, sendo a média das idades de 61,99 anos. Oitenta e cinco por cento dos indivíduos têm diabetes mellitus tipo 2 e o tempo de diagnóstico é em média de 13,28 anos. O DHP revela melhores valores de qualidade de vida na saúde mental do que na saúde física. Os valores de qualidade de vida mais baixos pertencem ao domínio da alimentação desinibida.

Conclusões: A versão breve do DHP-18 apresenta valores psicométricos de fiabilidade e validade considerados satisfatórios para medir o perfil de saúde em doentes diabéticos. Os resultados revelam a especificidade do doente diabético e confirmam a necessidade de investir em abordagens preventivas, particularmente ao nível dos hábitos alimentares desta população.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Determinants of diabetic's health status

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes mellitus is a chronic disease that requires a high level commitment to patient self-care and also to adhere and maintain the proposed therapeutic regimens. So, it is crucial to identify the factors that may influence the self-management of health and quality of life of diabetic patient.

Objective: This study aimed to evaluate the reliability and validity of the short version of the Diabetic Health Profile - DHP 18.

Materials and Methods: Observational, descriptive and cross-sectional study, with 153 diabetics recruited from primary health-care centers, pharmacies and diabetic association of Portugal central region. The data collection protocol included a specific diabetic health profile-DHP-18, and as a generic state of health-SF-12, as well as clinical and demographic data.

Results: From 153 patients, 54.2% were female, with an average age of 61.99 years. 85% of individuals have type 2 diabetes mellitus and the time of diagnosis is on average 13.28 years. The Diabetic Health Profile shows better quality of life values in mental health than in physical health. The lowest quality of life values were within the field of uninhibited eating.

Keywords:

Health Status
Diabetes Mellitus
Quality of Life
Health measurement
Questionnaires

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rui@estescoimbra.pt (R. Santos Cruz).

Conclusions: The short version of the Diabetic Health Profile-DHP-18, presents psychometric values of reliability and validity satisfactory to measure the health profile in diabetic patients. The results show the specificity of the diabetic patient and support the need to invest in preventive approaches particularly in terms of eating habits of this population.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Apesar da variedade de estratégias educativas, preventivas e terapêuticas atualmente disponíveis para combater a diabetes *mellitus*, as taxas de incidência e prevalência da diabetes em todo o mundo continuam a crescer de modo consistente e contínuo. Estimativas recentes indicam uma prevalência mundial de 382 milhões de pessoas com diabetes (8,3% do total de adultos), encontrando-se a maioria desta população na faixa etária entre os 40-59 anos. Em 2035, este número poderá atingir os 592 milhões, sendo estimado que os maiores aumentos ocorrerão nos países com economias em desenvolvimento¹.

Na Europa, em 2013, num total de 56 países, a prevalência da diabetes era estimada em 56,3 milhões de pessoas, 8,5% da população adulta, onde 37% destes indivíduos tinha mais de 50 anos. Os países com maior número de pessoas com diabetes situavam-se na Europa ocidental e incluíam Alemanha, Espanha, Itália, França e Reino Unido. A mortalidade atribuída à diabetes na Europa situava-se na ordem de um em cada 10 adultos, correspondendo a cerca de 619.000 óbitos. Apesar das enormes diferenças entre os países europeus analisados, os custos associados aos cuidados de saúde na diabetes ascenderam a mais de 147 mil milhões de dólares em 2013¹.

Em Portugal, na população com idades compreendidas entre os 20-79 anos, a prevalência da diabetes em 2013 era de 13,0%, aproximadamente um milhão de indivíduos. Mais de um quarto da população portuguesa integrada no escalão etário dos 60-79 anos tem diabetes, sendo a sua prevalência maior no sexo masculino². Dos vários tipos de diabetes existentes, a diabetes *mellitus* tipo 2 é a mais frequente em 90% dos casos^{3,4}.

A diabetes é uma patologia crónica de etiologia multifatorial e, como tal, a sua abordagem terapêutica exige uma intervenção diferenciada, mas global. As diversas estratégias terapêuticas utilizadas passam pela intervenção ao nível da dieta, atividade física e medicação, de modo a manter o equilíbrio metabólico do doente diabético e reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares^{5,6}.

Assim, para que seja possível um controlo efetivo desta patologia, o doente deverá assumir as necessárias mudanças no estilo de vida, designadamente, melhoria dos hábitos alimentares, prática de atividade física, adesão à terapêutica e monitorização regular da glicemia⁷⁻¹⁰.

Perante a exigência desta patologia ao nível do autocuidado e autocontrolo, não será de estranhar a dificuldade dos indivíduos em aderir e manter os esquemas terapêuticos propostos. Por isso, na prática clínica, é importante conhecer e identificar os fatores relacionados com o doente que possam influenciar a autogestão da saúde e a qualidade de vida da pessoa diabética.

O perfil de saúde do diabético (diabetes health profile [DHP]-1) é um instrumento de medição específico para a diabetes tipo 1, que permite avaliar o impacto psicológico e comportamental de viver com diabetes. Trata-se de uma medida específica dos sistemas metabólico e endócrino, reportada pelo doente por autoadministração ou por entrevista¹¹. Obtido com base em entrevistas de profundidade efetuadas com doentes, numa revisão da

Tabela 1

Modelo conceptual do Perfil de Saúde do Diabético

Domínios	Perguntas	
Sofrimento psicológico	Deprimido por causa da diabetes Perde a cabeça por causa da diabetes Perda a calma por coisas sem importância	De mau humor por causa da diabetes Perde a cabeça por ter de fazer testes Mais discussões por causa da diabetes
Barreiras à atividade	Vida dependente do horário das refeições Alimentação controla a vida Difícil sair até tarde Receio de constipação por causa da diabetes	Nervoso quando não encontra sítio onde comer Evita sair quando açúcar em baixo Assusta entrar em lojas com muita gente
Alimentação desinibida	Come para se animar Dificuldade em recusar alimentos Facilidade em parar quando come	Come qualquer coisa extra quando aborrecido Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer

literatura e em discussões com profissionais de saúde, foi inicialmente composto por 43 perguntas que, após uma redução efetuada através de uma análise fatorial, ficou reduzido a 32 perguntas.

Já traduzido e validado em vários países, entre os quais Portugal^{12,13}, pode ser administrado a jovens, adultos e idosos e gera um perfil de saúde medindo o sofrimento psicológico, as barreiras à atividade e a desinibição na alimentação. Cada resposta é pontuada numa escala 0-3. As pontuações por dimensão são apresentadas numa escala de orientação negativa em que quanto maior for o valor do DHP, pior é a perceção da qualidade de vida.

A versão breve do DHP-18 deriva do DHP-1, podendo ser usado em pessoas com ambos os tipos de diabetes (tipo 1 e tipo 2), com 11 ou mais anos de idade, tendo demonstrado bom desempenho psicométrico e operacional para medir as mesmas dimensões^{14,15}. O tempo de preenchimento é aproximadamente 5-6 minutos.

Os itens selecionados para esta versão respeitam os seus correspondentes da versão longa, mantendo exatamente a mesma redação e escala. A equivalência semântica da versão portuguesa foi, assim, obtida através de um processo de conversão dos itens da versão portuguesa do DHP-32.

A tabela 1 apresenta o modelo conceptual do DHP-18 que, após uma análise fatorial, confirma a identificação de exatamente os mesmos domínios (α de Cronbach entre 0,71-0,88).

Como se pode observar nesta tabela, os domínios medidos pelo DHP-18 são: o sofrimento psicológico (humor disfórico, sentimentos de desesperança, irritabilidade), com 6 itens; as barreiras à atividade (limitação percebida para atividade, ansiedade operante), com 7 itens; e a alimentação desinibida (falta de controle ao comer, resposta a sugestões de comida e de excitação emocional de comer), com 5 itens.

A validade discriminante da versão original do DHP-18 foi testada através da comparação entre vários tipos de tratamento (insulina, antidiabéticos orais ou dieta).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar as propriedades psicométricas (fiabilidade e a validade) da versão breve do DHP-18.

Material e métodos

Realizou-se um estudo observacional, descritivo-correlacional e de natureza transversal. A recolha de dados decorreu em diferentes locais, designadamente, nos centros de saúde de Montemor-o-Velho, Cantanhede e Leiria, em farmácias comunitárias e ainda na Associação de Diabéticos da Zona Centro. O período de recolha de dados teve a duração de 6 meses, sendo a amostra não probabilística, de conveniência, ficando constituída por 153 indivíduos. Dada a intenção de proceder a uma análise fatorial e ao número de itens da medida em estudo, a dimensão da amostra cumpre os critérios de ter um mínimo de 100 indivíduos¹⁶. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2, ter 17 ou mais anos de idade e demonstrar capacidade cognitiva para responder às questões do instrumento. Todos os indivíduos responderam ao seguinte instrumento: DHP-18, questionário específico para a diabetes com 18 itens, um questionário para as características sociodemográficas (género, idade, habilitações literárias, situação profissional e situação familiar) e um questionário para as características clínicas (tipo de diabetes, duração da diabetes, tipo de medicação, índice de massa corporal [IMC], hemoglobina glicada [HbA1c], colesterol, pressão arterial e comorbilidades). Todos os questionários foram aplicados na forma de entrevista individual.

Foram cumpridos os pressupostos do consentimento informado, bem como a confidencialidade dos dados recolhidos e o anonimato dos inquiridos. Todas as instituições de saúde aprovaram a recolha dos dados e a realização do estudo.

Análise estatística

Aceitabilidade

Esta propriedade é um indicador de até que ponto o DHP é bem aceite pelos respondentes e é testado pela percentagem de dados omissos. Assim, partiu-se da seguinte hipótese:

H₁: os respondentes diabéticos não apresentam grandes problemas no preenchimento do DHP-18, isto é, a taxa de dados omissos é baixa.

Distribuição

Tendo em conta a distribuição das respostas, testou-se a existência de efeitos de teto ou de chão, isto é, percentagens anormais e extremas de resposta. Pretendemos testar a seguinte hipótese:

- H₂: na distribuição das respostas do DHP-18 não se encontram quaisquer efeitos extremos.

Fiabilidade

Neste estudo a fiabilidade foi testada através do conceito de coerência interna e do indicador α de Cronbach. Os valores entre 0,70-0,95 foram considerados indicadores de fiabilidade aceitáveis¹⁷. Procedeu-se também a uma análise dos valores de correlação entre o valor total do DHP-18 e os valores de cada uma das dimensões. Partiu-se da seguinte hipótese:

- H₃: o DHP-18 apresenta uma fiabilidade aceitável.

Validade de constructo

Este tipo de validação foi testado através da comparação das pontuações das várias dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas (género, idade, habilitações literárias e situação profissional) e com dimensões da medida genérica do estado de saúde 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12). O SF-12 é um instrumento de medição baseado no SF-36 que inclui 12 itens para

medir os domínios físico (MSF) e mental (MSM) do estado de saúde, e em que a pontuação expressa numa escala de 0-100 é produzida de forma independente para cada domínio¹⁸. Assim, quanto mais baixa é a pontuação, pior será o estado de saúde do inquirido. A versão em português do SF-12 foi criada pelo Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC), a partir da versão portuguesa do SF-36¹⁹.

Foram testadas as seguintes hipóteses:

- H₄: as mulheres apresentam valores mais altos (pior qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os homens.
- H₅: os indivíduos mais idosos apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os mais jovens.
- H₆: os indivíduos com menor literacia apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os indivíduos com maior literacia.
- H₇: os indivíduos profissionalmente não ativos apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os que são profissionalmente ativos.
- H₈: os indivíduos com maiores valores na dimensão «sofrimento psicológico» do DHP apresentam menores valores nas dimensões mentais do SF-12.
- H₉: os indivíduos com maiores valores na dimensão «barreiras a atividade» do DHP apresentam menores valores nas dimensões físicas do SF-12.
- H₁₀: os indivíduos com maiores valores na dimensão «alimentação desinibida» do DHP apresentam menores valores nas dimensões físicas do SF-12.

Estas hipóteses foram testadas através dos testes do qui-quadrado, t de Student e análise de variância, assim como o coeficiente de correlação de Pearson. O teste *post-hoc* de Scheffé foi usado para o ajuste a comparações múltiplas. Testaram-se também modelos de regressão para explicar as várias dimensões do DHP com base nas variáveis sociodemográficas.

Aplicaram-se os critérios de Cohen e de Holliday²⁰ para interpretar os coeficientes de correlação; sugere-se a seguinte classificação: muito baixa correlação para valores até 0,19; baixa correlação para valores entre 0,20-0,39; correlação moderada entre 0,40-0,69; alta correlação entre 0,70-0,89; e muito alta correlação para valores acima de 0,90.

Esta validade foi também avaliada por meio de técnicas de análise fatorial com componentes principais, o que, em essência, permite analisar as correlações entre variáveis diferentes para encontrar um conjunto de fatores/componentes que, teoricamente, representam o que as variáveis analisadas têm em comum. Para a definição das componentes principais, testou-se previamente a existência de multicolinearidades entre as variáveis pelo teste de esfericidade de Bartlett e aplicou-se a medida Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) de adequação da amostra. A estatística KMO indica a proporção da variância nas nossas variáveis que pode ser explicada por fatores subjacentes. Valores altos (próximos de 1,00) geralmente indicam que a análise fatorial pode ser útil com os nossos dados. Se o valor é inferior a 0,5, os resultados da análise fatorial provavelmente não serão úteis. Por outro lado, o teste de esfericidade de Bartlett testa a hipótese da nossa matriz de correlação ser uma matriz identidade, o que indicaria que as nossas variáveis não estariam relacionadas e apropriadas para a deteção de uma estrutura. Valores pequenos (inferiores a 0,05) do nível de significância indicam que a análise fatorial pode ser usada nos nossos dados. O número de componentes principais que foram retidos levou em conta os valores próprios maiores do que um (critério de Kaiser) e o critério do percentual de variância explicada²¹.

Tabela 2

Tabela de conversão do Perfil de Saúde do Diabético de 32 itens para 18 itens

Itens do DHP-18	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Itens do DHP-1	16	32	29	12	27	3	28	13	26	25	22	24	23	19	7	10	6	5

Validade de critério

Este tipo de validade foi testado através da análise dos valores totais do DHP-18 e das suas 3 dimensões, tendo em conta as variáveis clínicas (tipo de diabetes, duração da doença, medicação, IMC, HbA1c, colesterol, pressão arterial e as comorbilidades percebidas pelo doente).

Os diabéticos deste estudo foram classificados em tipo 1 ou tipo 2 e a duração da sua doença foi medida em anos através da data do primeiro diagnóstico de diabetes. A medicação que considerámos distinguiu os doentes a quem apenas foi prescrito medicação oral, os que já se injetam com insulina e os que utilizam ambas as formas de medicação. Relativamente à HbA1c²², ao IMC^{23,24}, ao colesterol²⁴ e à pressão arterial²⁵, foram seguidos os valores de referência.

Assim, testaram-se as seguintes hipóteses:

- H₁₁: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os de tipo 1.
- H₁₂: os indivíduos com menores valores no DHP-18 (melhor qualidade de vida) são os que utilizam a medicação oral.
- H₁₃: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os que apresentam HbA1c $\geq 6,5$ e os que tiveram episódios de hipoglicémia.
- H₁₄: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os mais obesos e os que têm perceção da sua obesidade.
- H₁₅: os indivíduos com valores considerados normais de colesterol, tensão arterial ou com perceção de hipertensão são os que apresentam menores valores nas dimensões do DHP-18 (melhor qualidade de vida).

- H₁₆: os indivíduos com retinopatia ou pé diabético são os que os que apresentam maiores valores nas dimensões do DHP-18 (pior qualidade de vida).

Ao longo de todo o estudo, os dados recolhidos foram processados e analisados no SPSS, versão 21.0 para Windows, assumindo um nível máximo de significância de 0,05.

Resultados**Adaptação do Diabetic Health Profile-18**

Na criação da medida original, os itens que constituem o DHP-18 mantiveram exatamente a mesma redação da versão mais longa (DHP-1 com 32 itens) e a escala utilizada em cada um deles, os mesmos valores. A tabela 2 apresenta as perguntas do DHP-1 que foram selecionadas para construir o DHP-18.

Como referido anteriormente, recorremos aos procedimentos utilizados para criar a versão portuguesa do DHP-1, incluindo a fase de tradução/retroversão, os testes cognitivos de compreensão e interpretação pelos doentes, e as revisões clínica e linguística efetuadas^{26,27}, o que facilitou substancialmente o trabalho para a versão DHP-18.

Amostra

A caracterização da amostra encontra-se representada nas tabelas 3 e 4.

Como se pode deduzir desta tabela, a nossa amostra é, de uma forma breve, composta por respondentes do género feminino (54,2%), apresentando uma amplitude de idades entre 17-86 anos, com uma média de $62,0 \pm 14,2$ anos. A população estudada apresenta habilitações literárias relativamente baixas, sendo que 72,6%

Tabela 3

Dados sociodemográficos

Variável	Valores	n	%
Amostra		153	100,0
Género	Masculino	70	45,8
	Feminino	83	54,2
Idade (anos)	< 50 anos	21	13,7
	50-64 anos	57	37,3
	65-74 anos	47	30,7
	≥ 75 anos	28	18,3
	Média \pm d.p.	$62,0 \pm 14,2$	
	Amplitude	17 - 86	
Habilitações literárias	Não sabe ler nem escrever	11	7,2
	Sabe ler e escrever	61	39,9
	Ensino básico (9.º ano)	39	25,5
	Ensino secundário (12.º ano)	27	17,6
	Ensino superior	14	9,2
Situação profissional (atual)	Trabalhador(a) por conta de outrem	28	18,3
	Trabalhador familiar não remunerado	2	1,3
	Patrão	2	1,3
	Trabalhador por conta própria	3	2,0
	Desempregado	8	5,2
	Estudante	4	2,6
	Doméstica	13	8,5
	Reformado	90	58,8
	Outra condição não especificada	1	0,7
Situação familiar	Casado/a ou em união de facto	97	63,4
	Solteiro(a)	14	9,2
	Viúvo/a	27	17,6
	Divorciado(a)	15	9,8

d.p.: desvio padrão.

Tabela 4
Dados clínicos

Variável	Valores	n	%	
Diabetes mellitus	Tipo 1	18	12,2	
	Tipo 2	130	88,8	
	Duração (anos) – média ± d.p. amplitude	13,3 ± 11,5 0-55		
Medicação para a diabetes	Oral	103	68,7	
	Insulina	19	12,7	
	Oral + insulina	28	18,7	
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²) ^{23,24}	Baixo peso	1	0,7	
	Peso normal	27	20,1	
	Pré-obesidade	63	47,0	
	Obesidade de grau 1	31	23,1	
	Obesidade de grau 2	12	9,0	
	Média ± d.p.	28,3 ± 4,4		
	Amplitude	19,0-39,7		
Hemoglobina glicada (HbA1c) ²²	Normal	26	39,4	
	Alta	40	60,6	
	Média ± d.p.	6,9 ± 1,0		
Colesterol (mg/dl) ²⁴	Total – média ± d.p.	183,0 ± 37,2		
	Amplitude	104,0-322,0		
	LDL – média ± d.p.	116,9 ± 44,2		
	Amplitude	75,7-250,0		
	HDL – média ± d.p.	50,0 ± 19,0		
	Amplitude	27,0-106,0		
	Pressão arterial (mm Hg) ²⁵	Sistólica – normal	71	73,2
Normal alta		8	8,2	
Hipertensão leve		15	15,5	
Hipertensão moderada		3	3,1	
Média ± d.p.		53,4 ± 60,1		
Amplitude		9,6-170,0		
Diastólica – normal		89	92,7	
Normal alta		5	5,2	
Hipertensão leve		2	1,3	
Média ± d.p.		29,9 ± 33,3		
Comorbilidades percebidas	Amplitude	6,0-92,0		
	Hipertensão		32,0	
	Episódio de hipoglicemia (últimas 4 semanas)		22,2	
	Obesidade		20,9	
	Retinopatia		17,6	
	Pé diabético		9,2	
	Aterosclerose		4,6	
	Insuficiência renal		3,3	
Microalbumina		0,7		

d.p.: desvio padrão.

tem, no máximo, a escolaridade obrigatória (9.º ano), sendo predominante, talvez devido à idade, a situação de reformado (58,8%). Relativamente à situação familiar, a maioria dos indivíduos são casados (63,4%), havendo um considerável número de pessoas na situação de viuvez (17,6%).

No que diz respeito aos dados clínicos (tabela 4) verifica-se que, na nossa amostra, a diabetes mellitus tipo 2 é o subtipo mais prevalente nos indivíduos inquiridos (88,8%), com um tempo médio de diagnóstico da doença de 13,3 ± 11,5 anos. Quanto à medicação para a diabetes, a maioria encontra-se a fazer terapêutica com antidiabéticos orais (68,7%), doentes insulino-tratados são 12,7% e os restantes indivíduos (18,7%) fazem terapêutica combinada (oral + insulina).

Relativamente ao IMC, verificamos que a nossa amostra apresenta valores médios elevados: 28,3 ± 4,4 kg/m², o que configura um nível de pré-obesidade, havendo uma percentagem significativa de indivíduos com obesidade grau 2 (9,0%)^{23,24}. Já os valores médios da HbA1c (6,9 ± 1,0) situam-se acima dos valores considerados de referência (HbA1c < 6,5%)²². No que diz respeito ao colesterol total, a amostra apresenta valores médios dentro de valores normais 183,0 ± 37,2, assim como o HDL com 50,0 ± 19,0. Ao contrário, o LDL apresenta-se com valores médios ligeiramente elevados (116,9 ± 44,2)²⁴.

Quanto à pressão arterial, a maioria dos indivíduos apresentam valores de pressão sistólica (73,2%) e diastólica (92,7%) consideradas normais, embora 15,5% dos indivíduos apresentem hipertensão leve²⁵.

De acordo com a sua percepção, poucos indivíduos admitem ter comorbilidades associadas, tais como hipertensão arterial (32,0%), obesidade (20,9%), retinopatia (17,6%), pé diabético (9,2%), aterosclerose (4,6%) e insuficiência renal (3,3%), e apenas 22,2% da nossa amostra admite ter tido um episódio de hipoglicemia nas últimas 4 semanas anteriores ao estudo.

Relativamente à percepção da qualidade de vida, a tabela 5 apresenta os valores das distribuições das dimensões do SF-12 e do DHP-18.

Observando a tabela, verifica-se que os diabéticos da nossa amostra apresentam uma percepção da saúde mental um pouco melhor do que a da saúde física, podendo indiciar um estado de cansaço próprio desta patologia.

Aceitabilidade e distribuição

Na nossa amostra não ocorreu nenhuma pergunta do DHP-18 à qual estivesse associado um dado omissivo. Assim, não se rejeita a hipótese H₁ anteriormente formulada. Relativamente à

Tabela 5

Caracterização da amostra quanto aos domínios de qualidade de vida

Medida	Dimensão	Min	Max	Média	d.p.	P25	P50	P75	95% IC
SF-12	Saúde física	21,86	62,65	43,9	9,7	36,1	44,6	51,2	42,3-45,4
	Saúde mental	20,29	65,79	47,9	9,1	41,8	48,8	55,5	46,4-49,3
DHP-18	Tensão psicológica	0,0	100,0	18,5	20,1	5,5	11,1	27,8	15,3-21,8
	Barreiras à atividade	0,0	100,0	31,4	18,9	14,3	28,6	47,6	28,4-34,4
	Alimentação desinibida	0,0	100,0	31,5	21,8	13,3	26,7	46,7	28,0-35,0

d.p.: desvio padrão; P25, P50, P75: percentis 25, 50 e 75; IC: intervalo de confiança.

Tabela 6

Distribuição das respostas das perguntas que constituem o Perfil de Saúde do Diabético

Item	Sempre (%)	Geralmente (%)	Às vezes (%)	Nunca (%)
1. Alimentação controla a vida	13,2	32,2	39,5	15,1
2. Difícil sair até tarde	5,9	9,9	25,0	59,2
3. Vida dependente do horário das refeições	21,7	28,3	23,0	27,0
4. Evita sair quando açúcar em baixo	12,5	13,2	21,1	53,3
5. Come para se animar	3,3	12,5	24,3	59,9
6. Perde a cabeça por ter de fazer testes	2,6	10,5	14,5	72,4
7. Dificuldade em recusar alimentos	6,6	17,8	30,3	45,4
	Muitíssimo (%)	Muito (%)	Pouco (%)	Nada (%)
8. Mais discussões por causa da diabetes	2,0	7,9	17,1	73,0
	É muito fácil (%)	É bastante fácil (%)	Não é muito fácil (%)	Não é nada fácil (%)
9. Facilidade em parar quando come	6,6	23,7	38,8	30,9
	Muitíssimo (%)	Muito (%)	Pouco (%)	Nada (%)
10. Come qualquer coisa extra quando aborrecido	3,3	16,4	44,1	36,2
11. Receio de constipação/gripe por causa da diabetes	9,9	23,0	26,3	40,8
12. Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer	17,8	22,4	30,3	29,6
13. Assusta/preocupa entrar em lojas com muita gente	3,3	13,8	17,8	65,1
14. Nervoso quando não encontra sítio onde comer	2,6	13,8	21,7	61,8
15. Deprimido por causa da diabetes	5,3	12,5	30,9	51,3
16. Perde a cabeça por causa da diabetes	1,3	7,9	24,3	66,4
17. De mau humor por causa da diabetes	2,0	9,2	26,3	62,5
18. Perda a calma por coisas sem importância	3,9	11,2	41,4	43,4

distribuição das respostas dos 18 itens, verificamos que, apesar de não estarmos perante distribuições uniformes, a tabela 6 demonstra que, no geral, não há itens em relação aos quais a percentagem das respostas extremas seja demasiada elevada.

Assim, poder-se-á afirmar que também não se rejeita a hipótese H_2 .

Fiabilidade

A coerência interna verificada no DHP-18 revela-nos um α de Cronbach ($\alpha = 0,862$) bastante aceitável¹⁸, o mesmo acontecendo para cada dimensão. A tabela 7 apresenta, para cada dimensão, o respetivo α de Cronbach e o coeficiente de correlação item-total.

As correlações entre cada item e a respetiva dimensão variaram entre 0,630-0,861 para o sofrimento psicológico, entre 0,438-0,664 para as barreiras à atividade e entre 0,641-0,794 para a alimentação desinibida, todos intervalos perfeitamente aceitáveis.

Validade de conteúdo

Para testar a validade de conteúdo, verificou-se se os valores de cada uma das dimensões eram sensíveis às principais variáveis sociodemográficas dos doentes. Assim, para testar as hipóteses H_4 a H_7 , a tabela 8 apresenta os resultados relativamente ao género, à idade, às habilitações literárias e à situação profissional.

Dos resultados apresentados nesta tabela, constata-se que há evidência suficiente para rejeitar a hipóteses H_4 . No entanto, para todas as dimensões do DHP-18, a nossa amostra não mostrou evidência para rejeitar as hipóteses H_5 e H_7 , o mesmo acontecendo

com a hipótese H_6 no que respeita apenas ao sofrimento psicológico.

Analisámos também a relação entre os valores obtidos pelo DHP-18 e os obtidos pelo SF-12. Os resultados são apresentados na tabela 9.

Tabela 7

Testes de fiabilidade do Perfil de Saúde do Diabético

Dimensão/item	Correlação total - item	Coerência interna
<i>Sofrimento psicológico</i>		0,834
Item 6	0,630	
Item 8	0,723	
Item 15	0,742	
Item 16	0,861	
Item 17	0,786	
Item 18	0,720	
<i>Barreiras à atividade</i>		0,645
Item 1	0,438	
Item 2	0,664	
Item 3	0,609	
Item 4	0,626	
Item 11	0,545	
Item 13	0,469	
Item 14	0,611	
<i>Alimentação desinibida</i>		0,732
Item 5	0,750	
Item 7	0,794	
Item 9	0,641	
Item 10	0,675	
Item 12	0,642	

Tabela 8
Valores das dimensões do Perfil de Saúde do Diabético

Variável	Valores	Sofrimento psicológico			Barreiras à atividade			Alimentação desinibida		
		Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.
Género	Masculino	19,3	21,6	0,682	33,3	20,7	0,246	31,3	24,7	0,931
	Feminino	17,9	18,9		29,8	17,0		31,6	19,3	
Idade (anos)	< 50 anos	34,9	29,7	0,000	43,5	23,4	0,012	46,3	28,0	0,004
	50-64 anos	18,0	18,8		29,9	16,9		32,0	20,9	
	65-74 anos	14,6	15,5		27,9	18,0		26,7	17,1	
	≥ 75 anos	13,9	15,1		31,3	17,5		27,4	21,6	
Habilitações literárias	≤ 6.º ano	16,6	17,0	0,034	31,1	19,1	0,615	28,7	22,4	0,342
	7.º-12.º ano	17,8	22,7		30,6	18,1		33,3	21,4	
	> 12.º ano	31,7	19,4		36,0	22,2		35,7	21,0	
Situação profissional	Ativo	27,0	25,1	0,004	37,8	18,9	0,020	40,4	22,4	0,006
	Não ativo	16,0	17,8		29,4	18,5		28,8	21,2	
Diabetes mellitus	Tipo I	32,4	30,8	0,053	47,3	21,7	0,000	41,1	32,1	0,178
	Tipo II	17,0	17,8		29,8	17,4		30,2	19,8	
Medicação	Só oral	13,0	15,8	0,000	27,6	17,0	0,000	28,3	19,5	0,016
	Não oral	30,6	23,6		40,0	20,5		37,4	25,0	
HbA1c	< 6,5%	10,7	14,1	0,700	22,5	18,2	0,367	20,8	19,3	0,192
	≥ 6,5%	11,9	12,1		26,3	15,3		26,5	15,8	
Episódio de hipoglicemia	Sim	26,9	24,1	0,013	41,0	19,0	0,001	36,3	24,9	0,112
	Não	15,4	18,2		28,9	17,8		29,6	21,0	
IMC	Normal	20,0	23,0	0,190	32,8	22,7	0,359	28,3	23,4	0,725
	Obesidade	14,9	16,7		29,2	17,0		29,8	19,3	
Perceção de obesidade	Sim	17,0	18,5	0,201	33,3	18,1	0,603	38,1	21,3	0,466
	Não	22,7	22,1		35,4	19,3		34,7	22,9	
Colesterol	≤ 190 mg/dl	10,0	10,5	0,039	24,7	17,3	0,019	26,7	18,3	0,188
	> 190 mg/dl	19,6	20,7		34,8	16,5		33,1	21,6	
Tensão sistólica	Normal < 130	17,2	19,7	0,014	30,4	17,9	0,164	29,8	21,0	0,395
	Alta ≥ 130	9,6	9,7		24,7	16,4		25,9	15,5	
Tensão diastólica	Normal < 85	16,1	18,3	0,109	29,3	17,9	0,381	28,8	19,6	0,441
	Alta ≥ 85	4,8	6,7		23,1	15,4		22,8	16,3	
Perceção de hipertensão	Sim	20,4	22,0	0,912	27,0	17,7	0,005	30,7	23,1	0,363
	Não	20,8	21,2		37,1	19,2		34,6	22,1	
Retinopatia	Sim	26,9	21,8	0,103	35,3	19,3	0,817	31,1	21,9	0,650
	Não	19,2	21,1		34,3	19,2		33,4	23,1	
Pé diabético	Sim	29,4	26,3	0,170	36,0	20,8	0,905	38,1	25,4	0,577
	Não	20,8	20,9		35,4	18,7		34,4	22,5	

Desta tabela concluímos que, de facto, não são de rejeitar as hipóteses H_8 , H_9 e H_{10} . Podemos, no entanto, acrescentar que os indivíduos com maiores valores na dimensão «alimentação desinibida» do DHP apresentam também menores valores nas dimensões mentais do SF-12.

Analisando agora cada dimensão do DHP-18 conjuntamente face às variáveis sociodemográficas, encontramos os valores apresentados na tabela 10.

Aparentemente, quando as 4 variáveis sociodemográficas são consideradas em conjunto, apenas o facto de ser ou não profissionalmente ativo exerce uma pressão sobre as dimensões do DHP-18. Isto é, a atividade profissional tem um efeito positivo na qualidade de vida dos indivíduos.

Por fim, verificamos a estrutura fatorial proposta pelos autores e aplicámos a técnica das componentes principais com rotação ortogonal às respostas obtidas pelo DHP-18. Os resultados dos testes de esfericidade de Bartlett ($p=0,000$) e o KMO de adequação ($p=0,839$) permitiram-nos prosseguir a nossa análise. Com umas pequenas modificações, encontrámos as 3 dimensões propostas pelo autor. No entanto, a dimensão «sofrimento psicológico» incluiu também os itens 5 (animar) e 10 (aborrecer) da dimensão «alimentação desinibida», e os itens 13 (preocupar) e 14 (nervoso) da dimensão «barreiras à atividade». Além disso, os

itens 1 (alimentação controla a vida) e 3 (vida dependente do horário das refeições), que o autor coloca na dimensão «barreiras à atividade», aparecem associados à dimensão «alimentação desinibida».

Validade de critério

Relativamente a este tipo de validade, comparámos os valores das 3 dimensões do DHP-18 com as variáveis clínicas: tipo de diabetes, tipo de medicação, valores de HbA1c e perceção de hipoglicemia, obesidade e perceção de obesidade, colesterol, tensão arterial e perceção de hipertensão, perceção de retinopatia e pé diabético.

De novo, observando a tabela 9, notamos que, relativamente às dimensões «sofrimento psicológico» e «barreiras à atividade», os indivíduos do tipo 1 são os que apresentam pior qualidade de vida (H_{11}).

Por outro lado, os indivíduos apenas com medicação oral apresentam, em todas as dimensões do DHP, melhor qualidade de vida (H_{12}).

Os valores medidos de HbA1c, aparentemente, não mostraram ter qualquer influência nas dimensões de qualidade de vida. No entanto, a perceção de episódios de hipoglicemia influenciaram as

Tabela 9
Dados sociodemográficos

Variável	Valores	Sofrimento psicológico		Barreiras à atividade		Alimentação desinibida	
		ρ	Sig.	ρ	Sig.	ρ	Sig.
SF-12	Saúde física	-0,122	0,137	-0,100	0,220	-0,178	0,029
	Saúde mental	-0,354	0,000	-0,195	0,016	-0,224	0,006

Tabela 10
Determinantes sociodemográficos das dimensões do Perfil de Saúde do Diabético

Modelo	Sofrimento psicológico 0,051		Barreiras à atividade 0,051		Alimentação desinibida	
	t	Sig.	t	Sig.	t	Sig.
Constante	7,319	0,000	10,828	0,000	9,534	0,000
Feminino	0,057	0,955	-0,909	0,365	0,647	0,538
65 + anos	-0,976	0,331	-0,136	0,892	-1,110	0,269
Iliteracia	-0,120	0,905	0,686	0,494	-0,543	0,588
Não ativo	-2,419	0,017	-2,364	0,019	-1,969	0,051

dimensões «sofrimento psicológico» e «barreiras à atividade», no sentido de lhes atribuir uma pior qualidade de vida (H₁₃). Relativamente à obesidade medida pelo IMC ou à percepção da obesidade, não se encontraram quaisquer associações com as dimensões do DHP-18 (H₁₄).

Relativamente aos valores de colesterol, tensão arterial ou à percepção de hipertensão (H₁₅), a normalidade dos valores de colesterol e da tensão sistólica apresentaram-se associados ao «sofrimento psicológico» e, no caso do colesterol, também às «barreiras à atividade». Já a normalidade da tensão diastólica não se revelou estar relacionada com qualquer dimensão do DHP. Por outro lado, encontramos evidência de associação entre a percepção de hipertensão e a dimensão «barreiras à atividade».

Por fim, relativamente à presença de retinopatia e pé diabético (H₁₆) não foi evidente qualquer influência na qualidade de vida medida pelo DHP.

Discussão e conclusão

A diabetes mellitus é uma patologia crónica que exige a implementação de estratégias de intervenção e monitorização adequadas às características de cada utente. O conhecimento adquirido nos últimos anos propõe uma abordagem multidimensional dos planos de intervenção, bem como uma maior individualização das estratégias, de modo a conseguir um estágio de normoglicemia que reduza o risco da pessoa vir a desenvolver a diabetes e doença cardiovascular.

Nas abordagens recentes a esta doença, o conhecimento do doente e a sua capacidade de lidar com a doença são determinantes para o sucesso da atuação. Por isso, é cada vez mais necessário medir os resultados em saúde, para identificar os fatores que podem influenciar e condicionar o estado de saúde dos diabéticos. O DHP supre esta condição, sendo um instrumento específico orientado para pessoas portadoras de diabetes, que avalia os domínios essenciais nesta condição de saúde, ou seja, alimentação desinibida, tensão psicológica e barreiras à atividade, e que demonstrou possuir razoáveis propriedades psicométricas.

Os resultados apurados revelam uma população de diabéticos, com uma percepção da saúde mental, com valores de qualidade de vida melhores do que na saúde física. No DHP, os valores médios mais altos, a que corresponde pior qualidade de vida, pertencem ao domínio da alimentação desinibida, podendo indiciar uma população com dificuldades em fazer opções alimentares saudáveis.

Os testes de fiabilidade confirmam uma consistência interna do questionário dentro de valores considerados aceitáveis ($\alpha = 0,862$), revelando também uma boa aceitabilidade do questionário por parte dos doentes respondentes.

A validade de constructo foi verificada através das relações das dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas e clínicas. Verificámos também a correlação entre o DHP-18 e o SF-12, e os resultados permitem constatar uma validade de constructo convergente.

Quanto à verificação da validade de critério, esta propriedade já tinha sido anteriormente testada numa população de

doentes ingleses tratados com insulina, tendo estes apresentado valores superiores de sofrimento psicológico e de barreiras à atividade relativamente aos doentes não insulino-tratados, ou seja, pior qualidade de vida²⁸. Neste estudo, a validade de critério foi testada analisando o comportamento das dimensões do DHP-18 com as diferentes variáveis clínicas e percepção de comorbilidades.

Os resultados obtidos indicam um teste eficiente e suficientemente discriminante para o que se propõe medir. Em conclusão, o DHP-18 mostrou ser um instrumento compreensível e de fácil aplicação, apresentando neste estudo valores psicométricos de fiabilidade e validade considerados satisfatórios para medir o perfil de saúde em doentes diabéticos.

Sugere-se o uso deste instrumento em pesquisas futuras, de modo a reforçar o processo de validação e também contribuir para melhorar a compreensão dos determinantes do estado de saúde dos diabéticos.

Neste sentido, o presente trabalho fornece uma ferramenta prática para avaliar aspetos como o autocontrolo da ingestão de alimentos, as preferências e o consumo alimentar, as limitações, barreiras e ansiedade ligada às atividades do dia-a-dia, sentimentos, emoções, humor e irritabilidade em pessoas com diabetes.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

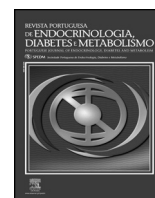
Agradecimentos

Os autores agradecem a disponibilidade dos doentes e dos dirigentes dos locais utilizados para a realização deste estudo. Ao Prof. Doutor Fontes Ribeiro e Prof. Doutor Luiz Santiago, pelo contributo prestado na revisão da redação.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation., In: IDF Diabetes Atlas. 6 th Ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes Factos e Números 2014. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2014.
3. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(4):228–36.

4. International Diabetes Federation. IDF Europe. Access to Quality Medicines and Medical Devices for Diabetes Care in Europe. 2013.
5. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.
7. Daly JM, Hartz AJ, Xu Y, Levy BT, James P, Merchant ML, et al. An assessment of attitudes, behaviors, and outcomes of patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(3):280–90.
8. Praet SF, van Loon LJC. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46(4):263–78.
9. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(aug18 4), c4229–c4230.
10. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2014;1–8.
11. Meadows K, Steen N, McColl E, Eccles M, Shiels C, Hewison J, et al. The Diabetes Health Profile (DHP): A new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients—development and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 1996;5:242–54.
12. Ferreira PL, Neves C. O perfil de saúde do diabético. *Bol Soc Port Diabetol*. 2002;6:10–7.
13. Neves C, Carvalheiro M, Ferreira P. Qualidade de vida em pessoas com diabetes mellitus. *Arq. Med*. 2002;16(4/5/6):200–10.
14. Amrs KM, Erpelding M, Fagot-campagna A, Boini S, Farr A, Briançon S. An update on the Diabetes Health Profile (DHP-18)—A Short Measure of Psychological and Behavioural Dysfunctioning in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *PRO Newsl*. 40. 40.
15. Meadows KA, Abrams C, Sandbaek A. Adaptation of the Diabetes Health Profile (DHP-1) for use with patients with Type 2 diabetes mellitus: Psychometric evaluation and cross-cultural comparison. *Diabet Med*. 2000;17(8):572–80.
16. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation V* 10. 2005;(7):1–9.
17. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34–42.
18. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33.
19. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa MOS SF-36 Parte II-Teste de Validação. *Acta Med Port*. 2000;13:119–27.
20. Cohen L, Holliday M. *Statistics for Social Scientists*. London: Harper and Row; 1982.
21. Lisboa JV, Augusto MG, Ferreira PL. *Estatística aplicada à gestão*. Porto: Vida Económica; 2012.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11–63.
23. OMS. *Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une Consultation de l'OMS*. 2003.
24. Ministério da Saúde. *Direcção-Geral da Saúde;1; Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde*. Portugal: Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes; 2008.
25. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Guidelines de 2013da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial*. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014. Supl. 39.
26. Acquadro C, Conway K, Giroudet C, Mear I. *Linguistic validation manual for patient-reported outcomes (PRO) instruments*. Lyon: Mapi Research Institute; 2004.
27. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1417–32.
28. Garratt AM, Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: A structured review. *Diabet Med*. 2002;19:1–11.



Original article

Lipid profile and persistent lipid abnormalities in diabetic patients – a retrospective study

Ana Margarida Monteiro^{a,*}, Isabel Palma^b^a Department of Endocrinology, Hospital de Braga, Braga, Portugal^b Department of Endocrinology, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 March 2016

Accepted 16 June 2016

Available online 12 July 2016

Keywords:

Diabetes mellitus

Dyslipidemia

Statins

ABSTRACT

Introduction: The purposes of this study are the characterization the lipid profile and the suitability of the statins treatment according to the cardiovascular profile. Also, in statin-treated patients, we aim to determine the prevalence of persistent lipid abnormalities.

Material and methods: Observational and retrospective study of outpatient diabetic patients of a hospital consultation, between Jun/2014 and Jun/2015.

Results: Of the 199 diabetic patients included, 58.6% were treated with statins and only 13.9% were treated with statin dose adequate for its cardiovascular profile. The patients without overt cardiovascular disease had higher total cholesterol (178.0 vs 157.5 mg/dl; $p=0.003$), HDL-C (51.0 vs 43.0 mg/dl; $p=0.005$), LDL-C (97.0 vs 79.0 mg/dl; $p=0.004$) and non-HDL-C (127.0 vs 112.5 mg/dl; $p=0.04$) and higher prevalence of patients who achieved HDL-C goals (64.3 vs 33.3%; $p<0.0001$). Almost half of statin-treated patients (46.8%) failed to achieve the LDL-C goals, 35.8% and 51.6% failed the triglycerides and HDL-C goals, respectively. Only 11.7% achieved all three goals. In statin-treated patients, we found a statistically significant difference between patients with and without cardiovascular disease on the prevalence of patients reaching the target HDL-C (68.1 vs 35.4%; $p=0.001$). There were no differences in the prevalence of patients who achieved LDL-C and triglyceride goals.

Discussion/conclusion: There is a suboptimal utilization of statins and a substantial percentage of diabetic patients that do not achieve the therapeutic goals. We emphasize the need for an effort to optimize the lipid profile of diabetics in order to contribute to reducing the prevalence of cardiovascular diseases in this population.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Perfil lipídico e persistência de anomalias lipídicas em doentes diabéticos – um estudo retrospectivo

RESUMO

Introdução: Os objetivos são a caracterização do perfil lipídico e a avaliação do tratamento com estatinas de acordo com o perfil cardiovascular. Adicionalmente, pretendemos determinar prevalências de anomalias lipídicas persistentes nos doentes tratados com estatinas.

Materiais e métodos: Estudo observacional e retrospectivo de diabéticos acompanhados numa consulta hospitalar entre 06/2014 e 06/2015.

Resultados: Dos 199 doentes, 58,6% estavam tratados com estatinas e 13,9% estavam tratados com doses de estatinas adequadas para o perfil cardiovascular. Os doentes sem doença cardiovascular (DCV) tinham níveis mais elevados de colesterol total (178,0 vs. 157,5 mg/dl; $p=0,003$), HDL-C (51,0 vs. 43,0 mg/dl; $p=0,005$), LDL-C (97,0 vs. 79,0 mg/dl; $p=0,004$), e não-HDL-C (127,0 vs. 112,5 mg/dl; $p=0,04$) e uma maior prevalência de doentes que alcançaram metas de HDL-C (64,3 vs. 33,3%; $p<0,0001$). Quase metade dos doentes tratados com estatinas (46,8%) não atingiram o valor alvo de LDL-C, 35,8 e 51,6% falharam as metas de HDL-C e de triglicéridos, respetivamente. Apenas 11,7% atingiram todos os 3 objetivos. Nos

Palavras-chave:
Diabetes mellitus
Dislipidemia
Estatinas

* Corresponding author.

E-mail addresses: anamargaridacmonteiro@gmail.com, ana.m.monteiro@hospitaldebraga.pt (A.M. Monteiro).

doentes tratados com estatinas, encontramos diferença estatisticamente significativa entre os doentes com e sem DCV, sobre a prevalência de atingimento do alvo HDL-C (68,1 vs. 35,4%, $p=0,001$). Não houve diferenças na prevalência de doentes que atingiram os objetivos de LDL-C e triglicéridos.

Discussão e conclusão: Verifica-se uma utilização subótima das estatinas e uma percentagem substancial de diabéticos que não alcançam os objetivos terapêuticos. Salienta-se a necessidade de um esforço para otimizar o perfil lipídico dos diabéticos de forma a contribuir para a diminuição da prevalência de DCV nesta população.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death among adult diabetic patients.¹ Although the multifactorial etiology of atherosclerotic vascular disease, dyslipidemia is a common and an important predictor of cardiovascular risk.² Dyslipidemia is usually present at diagnosis of type 2 diabetes and persists regardless of the treatment of hyperglycemia. The main therapy goal in the management of dyslipidemia is to decrease the levels of LDL-cholesterol (LDL-C) and other apolipoprotein-B-containing lipoproteins, which is primarily achieved with dietary modifications and statins.^{3,4}

Data from randomized controlled trials of statin therapy show highly significant reductions in the incidence of major CVD events in diabetic patients, with or without established CVD. Moreover, the reductions in major CVD events are proportional to the reduction in LDL cholesterol. Despite the widespread evidence of the benefits of lipid-lowering treatment, particularly with statins, for reducing cardiovascular disease and mortality in diabetic patients, a considerable proportion of diabetic patients do not achieve the therapeutic goals in LDL cholesterol.^{5,6}

The aim of this study is to characterize lipid profile of diabetic patients, according the presence or absence of previous cardiovascular event and the evaluation of the suitability of the treatment with statins according to the cardiovascular profile. Additionally, our purpose is to determine in the statin-treated patients, the prevalence of persistent lipid abnormalities.

Material and methods

Data sources and subjects

This article describes an observational, analytical and retrospective study of outpatient diabetic patients followed at Educational Therapy of Diabetes Consultation (CTED) in *Centro Hospitalar do Porto* (CHP), between June 2014 and June 2015. CTED is a multidisciplinary consultation composed of endocrinologists, nurses, nutritionists, psychologists and podiatrists. The main purpose of this consult is diabetes self-management education and support. The patients are referenced to this consult by family physician or by another specialty consultation in HSA.

Outpatients eligible for inclusion were age ≥ 18 years old. Patients were excluded if they were type 1 diabetic and if was impossible to obtain the file of the patient. The source of information was electronic or paper file.

Data collection

Data were collected from medical records and clinical examination at the time of the consults. Demographics (age and gender) and anthropometric variables [weight, height and body mass index (BMI)] were recorded at first visit, as well as glycosylated hemoglobin (DCA2000 method). Lipid profile [total

cholesterol (TC), triglycerides (TG), LDL-C, HDL-cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein B (apoB)] were obtained on the second visit. The measurements were made in the same laboratory, by standard hospital assays – CT, HDL-C and TG through enzymatic methods (Roche®) in freshly drawn lithium-heparin plasma samples. The value of LDL-C was calculated using the Friedewald equation ($LDL-C = TC - HDL-C - [TG/5]$), if TG levels < 400 mg/dl and measured directly at higher levels. Non-HDL cholesterol (non HDL-C) was also calculated ($TC - HDL-C$). Apolipoproteins were measured through immunoturbidimetric assays. Because of its influence on lipid profile, we excluded thyroid dysfunction in all patients through TSH measurement by electrochemiluminescence.

The presence of cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, dyslipidemia and physical inactivity), of diabetic kidney disease and history of cardiovascular disease (ischemic heart disease, cerebrovascular disease and peripheral artery disease) were registered.

Definition of dyslipidemia

To determine the persistence of lipid abnormalities, in terms of dyslipidemia treatment and goals of lipid levels, it was applied the American Diabetes Association (ADA) recommendations of 2014. Accordingly, patients without overt CVD the goal of LDL-C is less than 100 mg/dl, and in individuals with overt CVD the goal of LDL-C is less than 70 mg/dl. Although the LDL-target statin therapy is the preferred strategy, additional targets are triglyceride levels less than 150 mg/dl and HDL-C superior to 40 or 50 mg/dl, in men and women, respectively.⁷

The lipid levels goals correspond to a range of values defined by an upper limit without a lower limit. Although the term target is commonly used interchangeably, achieving targets could result in the undertreatment of many patients who could benefit from having LDL-C, triglyceride values below the target values or HDL-C above the target value.

To analyze the suitability of the dose of statins were used the recommendations of the ADA in 2015. Therefore, diabetic patients were divided in groups considering the age and the presence or absence of overt CVD [previous cardiovascular events or acute coronary syndromes] and cardiovascular (CV) risk factors [LDL ≥ 100 mg/dl, high blood pressure, smoking, overweight or obesity]. Patients of all ages with diabetes and overt CVD should be medicated with an high-dose statin. Patients with diabetes under 40 years of age and with additional CVD risk factors, it should be considered using moderate or high-dose statin. For patients with diabetes aged 40–75 years without additional CVD risk factors, it should be considered using moderate-dose statin. For patients with diabetes aged 40–75 years with additional CVD risk factors, it should be considered using high-dose statin. For diabetics over 75 years old without additional CVD risk factors, it should be considered using moderate-dose statin therapy. And for patients over 75 years with additional CVD risk factors, it should be considered using moderate or high-dose statin therapy.⁸

The statins were classified in high-intensity and moderate-intensity according to the potency for lowering LDL-C. High-intensity statins lowers LDL-C by 50% (atorvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 20 mg and rosuvastatin 40 mg). Moderate-intensity statins lowers LDL-C 30–50% (atorvastatin 10 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 5 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, pravastatin 80 mg, lovastatin 40 mg, fluvastatin XL 80 mg, fluvastatin 40 mg bid, pitavastatin 2 mg, pitavastatin 4 mg).⁸

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) (25th–75th percentile), according to the distribution of variables. Age was the only continuous variable with a normal distribution and was expressed as mean and SD. The others continuous variables had a non-normal distribution and were expressed as median and IQR. Categorical variables are expressed as frequencies, percentages and confidence interval of 95% (95% CI). Group comparisons were made using the Mann–Whitney *U* test or the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and the chi-square (χ^2) test for categorical variables. Statistical significance was defined at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS™ software version 20.

Results

The study included 199 diabetic patients with a mean age of 59.0 ± 9.6 years and with a preponderance (56.8%; $n = 113$) of males. In this population, type 2 diabetes was the predominant type of diabetes (94.0%; $n = 187$) and the median HbA1c were 8.0% IQR 2.2. The majority of these patients was overweight (BMI ≥ 25) (77.0%; $n = 131$) and had a sedentary lifestyle (69.4%; $n = 136$). Also, we found a high prevalence of dyslipidemia (77.7%; $n = 153$) and hypertension (70.2%; $n = 139$). More than a third (33.3%; $n = 66$) had a previous cardiovascular event and 58.6% ($n = 109$) were treated with statins (Table 1).

The study population was divided in two groups according to the presence or absence of previous cardiovascular event, as shown in Table 2. There were no differences between the groups in terms of age, sex, metabolic control (HbA1c) and prevalence of obesity. The group of patients with previous cardiovascular events had higher prevalence of dyslipidemia (87.7 vs 72.7%; $p = 0.02$), hypertension (87.9 vs 61.4%; $p < 0.0001$) and was more frequently statin-treated (87.5 vs 43.4%; $p < 0.0001$).

The group of patients without overt CVD had higher TC (178.0 vs 157.5 mg/dl; $p = 0.003$), HDL-C (51.0 vs 43.0 mg/dl; $p = 0.005$), LDL-C

Table 1

The characteristics of study population ($n = 199$).

Variables	Results
Age (years), mean \pm SD	59.0 \pm 9.6
Male, %, (95% CI), (n/N)	56.8 (47.8–63.1) (113/199)
T2DM, %, (95% CI), (n/N)	94.0 (89.8–96.8) (187/199)
HbA1c (%), median; IQR	8.0; 2.2
Current smoker, %, (95% CI), (n/N)	9.7 (3.8–12.7) (19/196)
Sedentary lifestyle, %, (95% CI), (n/N)	69.4 (61.1–75.8) (136/196)
BMI, median; IQR	28.7; 6.3
Overweight (BMI ≥ 25 and < 30), %, (95% CI), (n/N)	38.2 (30.6–45.9) (65/170)
Obesity (BMI ≥ 30), %, (95% CI), (n/N)	38.8 (32.5–47.8) (66/170)
Dyslipidemia, %, (95% CI), (n/N)	77.7 (75.8–87.9) (153/197)
Hypertension, %, (95% CI), (n/N)	70.2 (66.2–80.9) (139/198)
CAD, cerebrovascular disease and/or PAD, %, (95% CI), (n/N)	33.3 (28.0–42.7) (66/198)
Statin-treated, %, (95% CI), (n/N)	58.6 (54.8–69.4) (109/186)

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

(97.0 vs 79.0 mg/dl; $p = 0.004$) and non-HDL (127.0 vs 112.5 mg/dl; $p = 0.04$) and higher prevalence of patients who achieved HDL-C goals (64.3 vs 33.3%; $p < 0.0001$), as demonstrated in Table 3. There were no statistical differences on the median of the triglycerides and of the apo-B.

A strong and positive correlation between apo-B and non-HDL-C was verified ($r = 0.87$; $p < 0.001$).

The group of patients without overt CVD had significantly higher prevalence of patients that met the HDL-C goals (64.3 vs 33.3%; $p < 0.0001$). Although, we found no statistical difference on prevalence of patients that met the LDL-C and TG goals.

The study of suitability of the dose of the statin has shown that there were no differences between the groups (14.1 vs 6.6%; $p = 0.095$).

To evaluate the persistence of lipid abnormalities, the patients were divided in statin-treated and non-statin treated.

In statin-treated patients, 13.9% were treated with statins with adequate potency to their cardiovascular profile. There were no differences between the patients with and without overt CVD in the adequacy of statin treatment (Table 4). Less than half (46.8%, $n = 44$) failed to achieve the LDL-C goal. Half (51.1%; $n = 48$) and 35.1% ($n = 33$) of these patients failed to achieve HDL-C and TG goals, respectively. Only 11.7% ($n = 11$) of these patients achieved all three goals. In this group of patients, we found a statistically significant difference between those with and without cardiovascular disease in HDL-C median level (43.0 vs 50.5; $p = 0.003$) and in the prevalence of patients reaching the target of HDL-C (68.1 vs 35.4%; $p = 0.001$). There were no differences in the prevalence of patients who achieved LDL-C and triglyceride goals (Table 4).

Table 2

Characteristics of the groups: with and without overt CVD.

Variables	Overt CVD ($n = 66$)	Non-CVD ($n = 132$)	All ($n = 199$)	<i>p</i> Value*
Age (years), mean \pm SD	60.4 \pm 9.2	58.2 \pm 9.7	59.0 \pm 9.6	0.1
Male, %, (95% CI) (n/N)	54.5 (37.8–68.2) (36/66)	58.3 (44.4–63.9) (77/132)	56.8 (47.8–63.1) (113/199)	0.6
T2DM, %, (95% CI) (n/N)	98.5 (92.5–100.0) (65/66)	91.7 (85.9–96.1) (121/132)	94.0 (89.8–96.8) (187/199)	0.4
HbA1c (%), median; IQR	8.1; 2.2	8.0; 2.3	8.0; 2.2	0.5
Current smoker, %, (95% CI) (n/N)	10.6 (2.5–21.7) (7/66)	9.2 (2.0–12.1) (12/130)	9.7 (3.8–12.7) (19/196)	0.8
Sedentary lifestyle, %, (95% CI) (n/N)	74.2 (69.8–93.0) (49/66)	66.9 (57.6–75.3) (87/130)	69.4 (61.1–75.8) (136/196)	0.3
BMI, median; IQR	28.9; 6.5	28.6; 6.5	28.7; 6.3	0.08
Overweight (BMI ≥ 25 and < 30), %, (95% CI) (n/N)	46.6 (29.7–57.9) (27/58)	33.3 (24.2–43.0) (37/111)	38.2 (30.6–45.9) (65/170)	0.09
Obesity (BMI ≥ 30), %, (95% CI) (n/N)	41.4 (32.6–61.4) (24/58)	37.8 (28.6–47.4) (42/111)	38.8 (32.5–47.8) (66/170)	0.7
Dyslipidemia, %, (95% CI) (n/N)	87.7 (81.8–98.0) (57/65)	72.7 (68.6–85.0) (96/132)	77.7 (75.8–87.9) (153/197)	0.02
Hypertension, %, (95% CI) (n/N)	87.9 (81.8–98.0) (58/66)	61.4 (56.6–75.2) (81/132)	70.2 (66.2–80.9) (139/198)	<0.0001
Statin-treated, %, (95% CI) (n/N)	87.5 (85.4–100.0) (56/64)	43.4 (36.3–55.8) (53/122)	58.6 (54.8–69.4) (109/186)	<0.0001

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; CVD: cardiovascular disease; PAD: peripheral artery disease; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

* Statistical significance: $p < 0.05$.

Table 3
Lipid profile in diabetics with and without overt CVD.

Lipid profile	Overt CVD	Non-CVD	All	p Value*
Total cholesterol (mg/dl), median; IQR	157.5; 51.8	178.0; 58.0	172.5; 58.5	0.003
Triglycerides (mg/dl), median; IQR	129.5; 99.8	113.0; 82.3	117.0; 85.3	0.3
HDL-C (mg/dl), median; IQR	43.0; 14.0	51.0; 24.0	47.0; 23.0	0.005
LDL-C (mg/dl), median; IQR	79.0; 45.0	97.0; 50.0	89.0; 49.5	0.004
Apo-B (mg/dl), median; IQR	82.0; 39.8	92.0; 33.0	90.0; 33.8	0.08
Non-HDL-C (mg/dl), median; IQR	112.5; 45.5	127.0; 53.0	117.0; 52.3	0.04
Patients at LDL-C goal, ^a %, 95% CI, (n/N)	39.6 (24.0–51.2) (21/53)	52.2 (39.6–61.2) (60/115)	48.2 (81/168)	0.13
Patients at TG goal, ^b %, 95% CI, (n/N)	63.0 (47.9–76.5) (34/54)	70.4 (61.1–80.4) (81/115)	67.6 (115/170)	0.3
Patients at HDL-C goal, ^c %, 95% CI, (n/N)	33.3 (18.4–44.9) (18/54)	64.3 (56.5–76.0) (74/115)	54.1 (92/170)	<0.0001
Patients achieving all goals (LDL-C, HDL-C and TG), %, 95% CI, (n/N)	5.7 (0.0–11.4) (3/53)	9.6 (3.2–14.9) (11/115)	8.3 (14/168)	0.4
Patients with adequate statin-treatment, %, 95% CI, (n/N)	14.1 (4.5–23.9) (9/64)	6.6 (2.1 – 12.0) (8/121)	9.1 (17/186)	0.095

CVD: cardiovascular disease.

^a LDL-C goal: <70 mg/dl and <100 mg/dl in patients with and without overt CVD, respectively.^b TG goal: <150 mg/dl.^c HDL-C goal: > 40 or 50 mg/dl, in men and women, respectively.* Statistical significance: $p < 0.05$.**Table 4**
Persistence of lipid abnormalities.

Lipid profile	Statin-treated			p Value*
	Overt CVD	Non-CVD	All (n = 109)	
Adequate statin, % (n/N)	16.1 (6.5–26.0) (9/56)	11.5 (3.9–20.8) (6/52)	13.9 (5.4–13.4) (15/108)	0.5
Total cholesterol (mg/dl), median; IQR	156.0; 58.0	172.0; 53.8	162.0; 48.0	0.13
Triglycerides (mg/dl), median; IQR	134.0; 96.0	126.5; 74.0	130.0; 84.0	0.4
HDL-C (mg/dl), median; IQR	43.0; 14.0	50.5; 18.8	45.0; 19.0	0.003
LDL-C (mg/dl), median; IQR	77.5; 46.3	86.5; 45.8	83.0; 48.8	0.2
Apo-B (mg/dl), median; IQR	82.0; 39.0	90.0; 25.0	85.0; 30.5	0.4
Non-HDL (mg/dl), median; IQR	113.0; 50.0	115.0; 46.5	113.0; 48.0	0.4
Patients not at LDL-C goal, ^a % (95% CI) (n/N)	56.5 (35.7–67.5) (26/46)	37.5 (24.3 – 52.4) (18/48)	46.8 (33.7–55.4) (44/95)	0.07
Patients not at TG goal, ^b % (95% CI) (n/N)	38.3 (24.1–55.6) (18/47)	33.3 (20.9–48.4) (16/48)	35.8 (26.0–46.9) (34/95)	0.6
Patients not at HDL-C goal, ^c % (95% CI) (n/N)	68.1 (50.0–79.1) (32/47)	35.4 (22.0–50.0) (17/48)	51.6 (39.3–60.9) (49/95)	0.001
Patients achieving all goals (LDL-C, HDL-C and TG), % (n/N)	6.5 (0.0–16.7) (3/46)	16.7 (6.8–28.0) (8/48)	11.7 (5.7–19.8) (11/94)	0.1

CVD: cardiovascular disease.

^a LDL-C goal: <70 mg/dl and <100 mg/dl in patients with and without overt CVD, respectively.^b TG goal: <150 mg/dl.^c HDL-C goal: > 40 or 50 mg/dl, in men and women, respectively.* Statistical significance: $p < 0.05$.

Discussion

As other similar published studies our study population included diabetic patients with a mean age in the sixties and with a high prevalence of overweight, sedentary lifestyle, dyslipidemia and hypertension.^{9,10} Also, we found an elevated prevalence of non-statin treated patients (56.8%).

The group of patients without overt CVD was more frequently non-statin treated and had higher TC, LDL-C, HDL-C and non-HDL. Also, there was a trend for statistical significance to higher apo-B levels.

In the Dyslipidemia International Study (DYSIS) the diabetics without a previous CVD also had higher LDL-C and HDL-C.¹⁰ Those facts may reflect better lipid-focused treatment in patients with a previous event of CVD. The group of patients without previous CVD had significantly higher prevalence of patients that achieved the HDL-C goals, and this is concordant with the findings of DYSIS.¹⁰ A higher level HDL-C in patients without overt CVD can be the reflection of their cardioprotective effect.

In our study, half of the statin-treated diabetic patients (53.2%) achieved LDL-C goals. This finding is similar to the analysis of Leiter et al. and Feher et al., however are in contrast with the analysis of Silva et al. of Portuguese subpopulation of the DYSIS (77.1%).^{9–11} We verified that over one third (35.8%) did not achieved TG goals, half (51.6%) did not achieved HDL-C goals and only a minority (11.7%) of patients achieved all three goals. In the Portuguese subpopulation

analysis of DYSIS the percentage of patients that not met the TG goals are similar (41.4%) but diverge on the percentage of patients that failed the HDL-C goal (27.7%).⁹ In DYSIS, a quarter (25.9%) of the diabetic patients and almost 20% (19.9%) did not achieve TG and HDL-C goals, respectively, and 39% of the patients achieve all goals.¹⁰ Feher et al. demonstrated that approximately half of the patients who received statin monotherapy attained the treatment goals for HDL-C and TG.¹¹

When analyzing the suitability of the dose of the statin we verified that there were no differences between the groups, although with a tendency to significance for the group with overt CVD. This can be the expression, again, of a higher attention to lipid treatment in patients with a previous event of CVD.

The vast majority of patients were treated with a dose of statin non-adequate to their cardiovascular profile. This observation must be analyzed very carefully because the study included patients observed from June 2014 to June 2015. As this recommendations were published in November 2013 by the ACC/AHA and adopted by ADA in January 2015, we cannot make firm conclusions about the suitability of statins dose, and this is a considerable limitation of the study.

Limitations

This study reflects a small sample of patients evaluated in the CTED, analyzed retrospectively and we did not evaluate long-term

outcomes. In addition, we lack data of adherence to treatment regime or contraindications to statin therapy.

Conclusion

Several clinical studies have demonstrated evidence supporting the beneficial effects of statins therapy in patients for both primary and secondary prevention of CVD events and death. Also, recommendations of treatment and management of dyslipidemia are wide spread to guide medical decision. Despite those facts, evidence has shown, in concordance to our results, a suboptimal use of lipid-modifying therapies and a substantial percentage of diabetic patients that do not achieve the therapeutic goals. We emphasize that is necessary an effort to optimize the lipid profile of diabetic patients and, consequently, decrease the prevalence of CVD events in this population.

Ethical disclosures

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

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

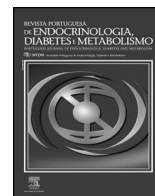
Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120(3):212–20.
2. Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.
3. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(5):278–90.
4. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Diabetic dyslipidemia. Metab: Clin Exp*. 2014;63(12):1469–79.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab: Off J Eur Soc Cardiol, Epidemiol Prevent Cardiac Rehabil Exerc Physiol*. 2009;16(2):121–37.
6. Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrieres J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prevent Cardiol*. 2012;19(2):221–30.
7. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1:S14–80. Epub 2013/12/21.
8. Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S4. Epub 2014/12/30.
9. da Silva PM, Cardoso SM, Ferreira AM. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients: Portuguese diabetic subpopulation of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS). *Prim Care Diab*. 2015;9(4):283–9. Epub 2014/12/03.
10. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Junger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28(11):1343–51. Epub 2011/06/18.
11. Feher M, Greener M, Munro N. Persistent hypertriglyceridemia in statin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:11–5. Epub 2013/01/24.



Caso clínico

Prolactinoma gigante – 3 casos clínicos e revisão da literatura



Patrícia Tavares^{a,*}, Gustavo Rocha^a, Mário Resende^b, Lino Mascarenhas^b e Maria João Oliveira^a

^a Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^b Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 1 de maio de 2015

Aceite a 13 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Prolactinomas gigantes

Agonistas dopaminérgicos

Cabergolina

R E S U M O

Os prolactinomas gigantes são tumores raros, mais frequentes em homens, cujos critérios de diagnóstico incluem adenoma hipofisário com maior eixo igual ou superior a 4 cm e extensão extrasselar, valor sérico de prolactina ≥ 1.000 ng/mL e exclusão de secreção concomitante de hormona de crescimento (HC) ou corticotrofina (ACTH).

São descritos 3 casos de prolactinoma gigante, todos em doentes do sexo masculino com idades ao diagnóstico de 20, 41 e 75 anos.

O sintoma de apresentação foi cefaleia em 2 casos (uma associada a perda de visão do OE) e o terceiro caso foi um diagnóstico incidental. O doseamento de prolactina era superior a 4.700 ng/mL em todos os casos, associado a um hipogonadismo hipogonadotrófico. O tamanho médio (maior eixo) da lesão inicial foi de 4,9 cm (4-6 cm), sendo 2 dos casos submetidos a ressecção transesfenoidal ao diagnóstico. Dois doentes estão sob tratamento médico com bromocriptina e um medicado com cabergolina.

A bibliografia atual defende a opção inicial pelo tratamento médico com cabergolina, permanecendo a indicação cirúrgica para os casos resistentes, com sintomas compressivos graves ou doentes intolerantes aos agonistas dopaminérgicos.

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

Giant prolactinoma - Three case reports and literature review

A B S T R A C T

Giant prolactinomas are rare tumors, more frequent in men and whose diagnostic criteria include pituitary adenomas with a diameter of 4 cm or more, extrasellar extension, a serum prolactin $\geq 1,000$ ng/mL, and no concomitant growth hormone (GH) or corticotropin (ACTH) secretion.

We report on three cases of giant prolactinoma, all in male patients with an age at diagnosis of 20, 41 and 75 years.

The presenting symptom was headache in 2 cases (1 associated with vision loss of left eye) the third case was an incidental diagnosis. The prolactin assay was greater than 4700 ng/ml in all cases associated with hypogonadotrophic hypogonadism. The average size (major axis) of the initial lesion was 4.9 cm (4-6 cm), 2 cases underwent trans-sphenoidal resection at diagnosis. Two patients are under medical treatment with bromocriptine and one was medicated with cabergoline.

The current literature supports the initial option for medical treatment with cabergoline, with surgical indication reserved for cases resistant to medical therapy, patients with severe compressive symptoms or intolerant to dopamine agonists.

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

Keywords:

Giant prolactinoma

Dopaminergic agonists

Cabergoline

Introdução

Os prolactinomas são os tumores da hipófise mais frequentes, com uma prevalência de 3,5-5 por 10.000 habitantes nos estudos epidemiológicos mais recentes¹⁻⁴.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: patriciatavares.med@gmail.com (P. Tavares).

Os prolactinomas gigantes são raros, com uma frequência estimada em estudos retrospectivos de 0,5–4,4% entre os tumores da hipófise^{5,6}.

Embora a primeira série que relata prolactinomas gigantes seja de 1940, múltiplas definições e critérios de diagnóstico foram propostos. Em 2014, Maiter e Delgrange propuseram a seguinte definição de prolactinoma gigante¹:

- i) adenoma hipofisário com maior eixo de 4 cm ou superior e extensão extrasselar;
- ii) doseamento de prolactina ≥ 1.000 ng/mL, com métodos modernos e standardizados;
- iii) exclusão de secreção concomitante de hormona de crescimento (HC) ou corticotrofina (ACTH).

Na maioria dos doentes existe uma associação entre os níveis de prolactina e o tamanho do tumor; contudo, esta associação nem sempre se verifica e pode ser causada pela composição predominantemente cística do prolactinoma com poucos lactotrofos viáveis ou pelo efeito de *hook*, que ocorre em cerca de 20% dos prolactinomas gigantes⁷. Este artefacto laboratorial ocorre quando os níveis elevados de prolactina interferem com a formação do complexo anticorpo-antigénio-anticorpo, o que determina um valor falsamente reduzido de prolactina^{7,8}. Em caso de dúvida, o doseamento de prolactina deve ser repetido numa diluição de 1:100 de forma a evitar o efeito de *hook*⁷.

Descrição dos casos

Caso 1

Homem de 33 anos, com diagnóstico de prolactinoma gigante em 2001, após cefaleias persistentes. Na altura, com doseamento de prolactina superior a 4.700 ng/mL e maior eixo da lesão com cerca de 6 cm. Observado por neurocirurgia e submetido, nesse ano, a exérese transesfenoidal que foi incompleta e posteriormente medicado com bromocriptina 5 mg/dia até 2009, quando teve alta da consulta de neurocirurgia de outra instituição hospitalar.

Enviado à consulta de endocrinologia pelo médico de família em 2011, por cefaleias persistentes e prolactina de 676 ng/mL. Negava alterações visuais ou disfunção sexual, apresentava obesidade grau 3 e aspeto hipogonádico ao exame objetivo.

Foi feita reavaliação imagiológica com ressonância magnética (RMN) cerebral, que revelou volumosa lesão expansiva centrada na região paraselar direita com cerca de 6 cm de maior diâmetro com invasão do seio cavernoso (fig. 1). Analiticamente com hipogonadismo hipogonadotrófico e suspeita de hipercortisolismo (tabela 1), que foi excluído por prova de frenação com baixa dose de dexametasona. Campos visuais de Goldmann e Humphrey sem perda campimétrica significativa.

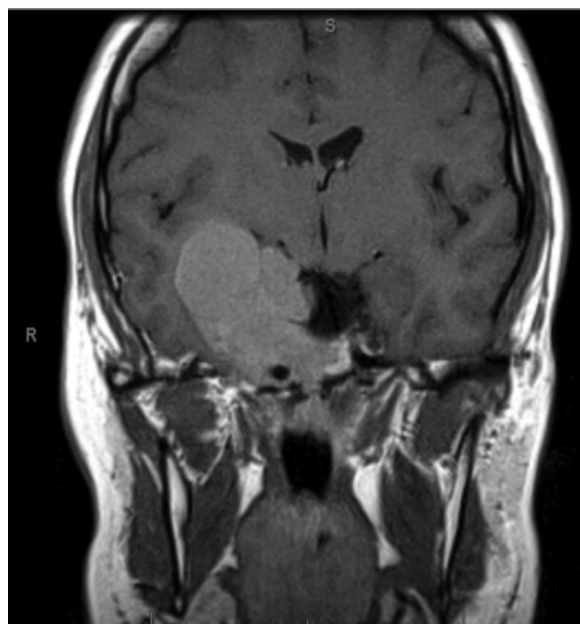


Figura 1. RMN T1 corte coronal. Volumosa lesão centrada na região paraselar direita com invasão do seio cavernoso.

Reiniciou tratamento médico com bromocriptina com aumento progressivo da dose até 25 mg/dia. Verificou-se resposta parcial do tumor com diminuição acentuada do seu volume (fig. 2) após 23 meses de tratamento. Houve normalização da hiperprolactinemia (21,8 ng/mL) e dos níveis de testosterona.

Na reavaliação de janeiro de 2015 deteta-se novo agravamento imagiológico, descrito como ligeiro aumento do componente direito da lesão, mas bom controlo bioquímico. Foi aumentada dose de bromocriptina para 15 mg/bid.

Caso 2

Homem de 42 anos que, em outubro de 2013, recorreu ao serviço de urgência por perda progressiva da visão do olho esquerdo associada a cefaleias holocraneanas. Realizada TAC cerebral e posteriormente RMN cerebral que confirmou volumosa lesão expansiva extra-axial de 4,8 cm de maior eixo, com ponto de partida selar e invasão das câmaras esfenoidais e dos seios cavernosos, principalmente o esquerdo (fig. 3). O nível de prolactina era de 17.847 ng/mL e não tinha alteração dos outros eixos hipofisários, exceto hipogonadismo hipogonadotrófico (tabela 1). Apresentava campos visuais de Humphrey com pontos de hipossensibilidade íferotemporais do olho esquerdo. Foi submetido a exérese transesfenoidal da lesão

Tabela 1

Avaliação hormonal

	Valores normais	Doente 1		Doente 2		Doente 3	
		Início	Atual	Início	Atual	Início	Atual
Prolactina	4,04-15,2 ng/mL	676	42,7	17.847	5,8	> 4.700	44,1
Testosterona	7,2-23,0 pg/mL	1,86	3,58	5,2	6,99	3,1	1,70
FSH	1,5-12,4 mUI/mL	3,03	3,51	1,47	2,66	2,26	3,52
LH	1,7-8,6 mUI/mL	5,0	3,2	1,30	4,5	4,8	4
Cortisol (8 h)	6,2-19,4 ug/dL	26,1	19,3	10,3	17,1	12	-
ACTH (8 h)	0-46 pg/mL	134	15,4	31,9	31,9	-	-
TSH	0,27-4,2 uUI/mL	2,08	0,7	1,34	1,08	0,6	0,48
T4 livre	0,93-1,70 ng/dL	1,01	1,07	1,19	0,94	1,18	1,14
IGF-1	88,3-209,9 ng/mL	-	-	241,4	-	-	-
HC	0,06-5,0 ng/mL	-	-	-	-	0,4	-

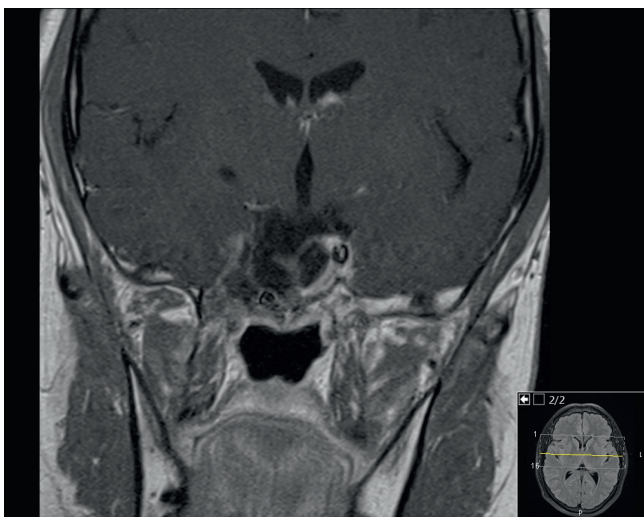


Figura 2. Involução das dimensões lesionais face à figura 1.

em novembro de 2013, com exame anatomopatológico e imuno-histoquímico compatível com prolactinoma. Posteriormente, foi enviado para a consulta de endocrinologia. Medicado inicialmente com cabergolina 0,25 mg 2 vezes por semana, mas por intolerância (náuseas e tonturas) foi alterada terapêutica para bromocriptina 10 mg/dia.

Última RMN cerebral de janeiro de 2015 com redução marcada das dimensões da lesão, persistindo um componente lesional com cerca de 1 cm que envolve o seio cavernoso esquerdo (tabela 1). Prolactina de janeiro de 2015 igual a 5,8 ng/mL e testosterona normal (fig. 4).



Figura 4. Redução marcada das dimensões da lesão neoformativa observada na figura 3.

Caso 3

Homem de 76 anos com diagnóstico incidental de adenoma gigante em março de 2014, após realização de imagem cerebral por queda e traumatismo de crânio. Negava cefaleias, alterações da visão, ginecomastia, galactorreia e disfunção sexual. A lesão localizada na sela turca e com extensão ao corpo do esfenóide apresentava 4 cm de maior eixo e invasão de ambos os seios cavernosos (fig. 5); contudo, a imagem descrita na RMN colocava a hipótese de diagnóstico diferencial entre macroadenoma hipofisário invasivo (hipótese mais provável), tumor de células gigantes, metástase ou um meningioma (embora menos prováveis).

Foi doseada prolactina com valor superior a 4.700 ng/mL e testosterona diminuída, sem outras alterações analíticas (tabela 1). Avaliação dos campos visuais sem alterações.

Em maio de 2014, realizada biópsia do seio esfenoidal, orientada por neuronavegação. O estudo imuno-histoquímico foi positivo para prolactina e negativo para ACTH, FSH, GH e TSH.

Foi medicado com cabergolina 2 mg/semana. Dez meses após início do tratamento, a prolactina tinha um valor sérico de 1.098 ng/mL. Proposto aumento da dose do agonista dopaminérgico (AD), que o doente recusou por motivos económicos, no entanto, 14 meses após o início do tratamento apresentava doseamento de prolactina de 44,1 ng/mL. Realizou reavaliação imagiológica nessa altura, que revelou persistência da lesão já descrita, com dimensões sobreponíveis mas com hipersinal espontâneo em T1, que pode corresponder a eventual foco hemorrágico (fig. 6).

Comentário

Assim como nos casos clínicos descritos, a maioria das séries referidas na literatura (tabela 2) relata os prolactinomas gigantes

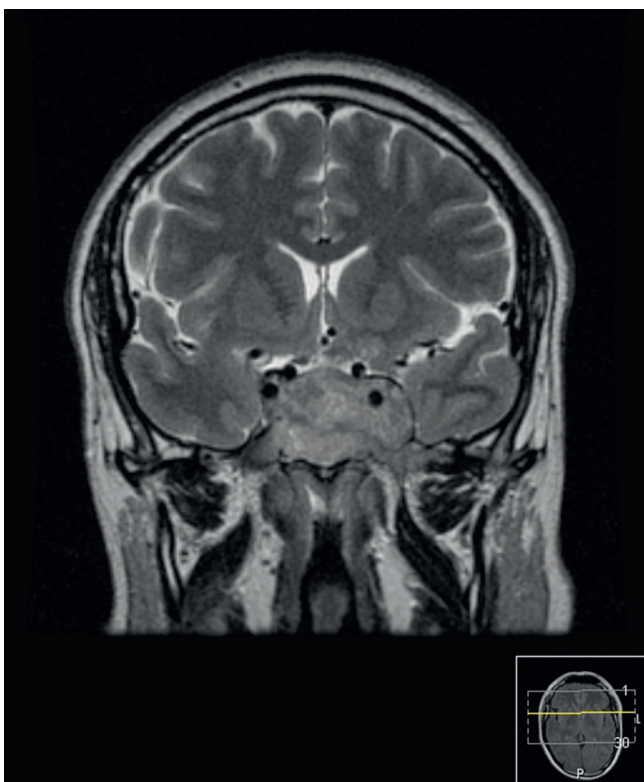


Figura 3. RMN T2 corte coronal. Lesão expansiva extra-axial, com ponto de partida selar, mais evidente à esquerda.

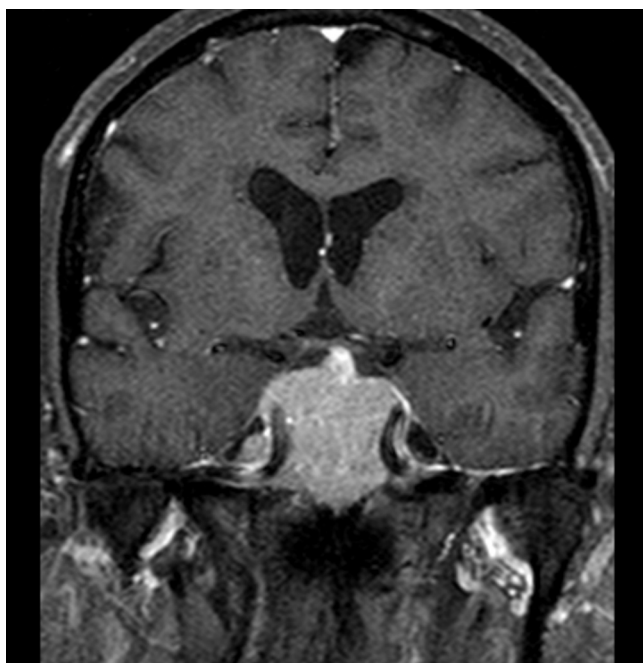


Figura 5. Volumosa lesão expansiva selar e do corpo esfenoidal.

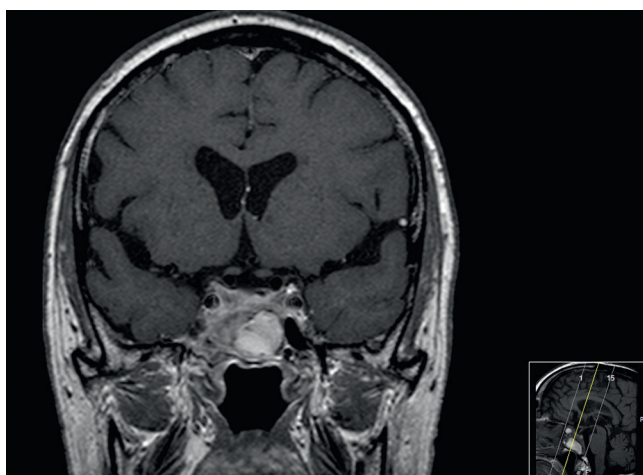


Figura 6. Persistência da lesão.

como sendo mais prevalentes em homens com idade média ao diagnóstico de 40 anos e com uma razão homens/mulheres de 9:1^{1,9}. Os sintomas mais frequente são resultado do efeito de massa e/ou hiperprolactinemia com cefaleias, alterações visuais, oftalmoplegia por compressão do quiasma ótico ou nervos

oculomotores, disfunção sexual, ginecomastia, amenorreia e hipogonadismo hipogonadotrófico^{1,7}.

O mecanismo responsável pelo hipogonadismo nos prolactinomas gigantes parece estar relacionado com a diminuição dos níveis séricos de LH e FSH consequentes à diminuição da secreção de GnRH secundária à hiperprolactinemia, da compressão da haste hipofisária e do efeito de massa pelo tumor^{10,11}. Cerca de 50% dos doentes do sexo masculino com prolactinomas gigantes em tratamento com AD têm hipogonadismo persistente, que é tratado com testosterona¹².

Os prolactinomas gigantes frequentemente invadem estruturas adjacentes à sela turca, nomeadamente a cisterna supraselar, o seio esfenoidal ou os seios cavernosos⁷. Raramente podem estender-se ao lobo temporal, sendo responsáveis por crises convulsivas ou alterações da personalidade¹³, assim com invadir a base do crânio, a órbita ou a nasofaringe^{14,15}.

Estes tumores são tipicamente invasivos, contudo, podem apresentar simultaneamente um comportamento agressivo definido pela resistência ao tratamento farmacológico e à recorrência após cirurgia^{16,17}. Apenas os prolactinomas com metástases à distância são considerados carcinomas, sendo muito raros¹⁷. Nos prolactinomas invasivos foram investigados marcadores de proliferação, nomeadamente o índice Ki-67, o índice mitótico e a mutação da proteína p53, de forma a identificar os tumores com potencial de crescimento, invasão e metastização e, dessa forma, decidir de forma precoce uma abordagem multidisciplinar^{18–20}.

Diferentes abordagens de tratamento como os AD, a cirurgia ou a radioterapia podem ser necessários (fig. 7) para alcançar os alvos terapêuticos, nomeadamente a diminuição do volume tumoral, a normalização dos níveis de prolactina e a restituição do eugonadismo⁷.

No passado, a cirurgia era a primeira opção para alívio rápido dos sintomas neurológicos, no entanto, devido às taxas de mortalidade e morbidade, à persistência de lesão tumoral e à crescente demonstração da eficácia dos AD na redução do volume tumoral, a cirurgia foi perdendo o seu lugar de destaque no tratamento desta patologia^{1,21}.

O uso dos AD cabergolina e bromocriptina está associado a uma redução do tumor, mesmo nos de grandes dimensões e nos que causam alterações visuais, hidrocefalia, exoftalmia ou sintomas neurológicos, sendo atualmente recomendados como a primeira linha no tratamento dos prolactinomas gigantes^{5,17,22}. A melhoria dos campos visuais pode ocorrer em 1-2 dias após a administração dos AD, com um tempo médio de 5 dias, e pode ser observado na ausência de uma resposta tumoral significativa²³.

A cabergolina é o AD preferido devido à sua eficácia na redução das dimensões do tumor, na normalização dos níveis de prolactina e também devido à sua excelente tolerabilidade. A dose média varia entre 1,4-4,5 mg/semana em várias séries publicadas^{5,12,22,24,25} (tabela 2), no entanto, 2 mg/semana é dose suficiente para controlo tumoral e bioquímico da maioria dos prolactinomas¹⁷. A eficácia da cabergolina na melhoria dos campos visuais, na melhoria

Tabela 2

Características dos doentes em séries publicadas

Referências	N.º doentes	Razão M:F	Idademédia (anos)	Diâmetro médio tumor (mm)	Cirurgia prévia	AD (dose média)	Sintoma + frequente
Saeki et al. ²³	10	7:3	36	51	4	BRC (10)	Cefaleia
Corsello et al. ⁵	10	10:0	45	41	4	CAB (3,3)	Alterações visuais
Yu et al. ⁹	30	26:4	39	58	18	BRC (NR)	Alterações visuais
Shimonet al. ²²	12	12:0	39	47	2	CAB (3,3)	Alterações visuais
Cho et al. ¹²	10	10:0	37	51	0	CAB (1,4)	Cefaleias

BRC: bromocriptina mg/dia; CAB: cabergolina mg/semana; F: feminino; M: masculino; NR: não relatado.

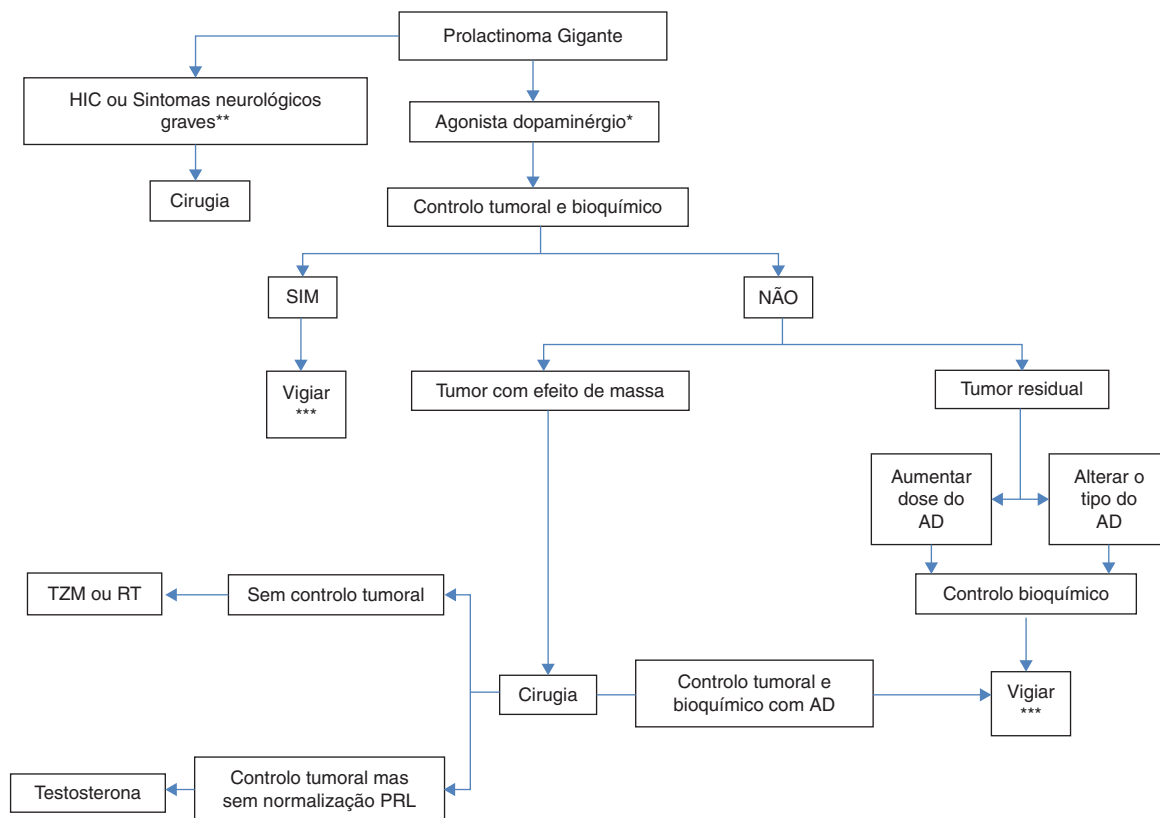


Figura 7. Tratamento dos prolactinomas gigantes.

*Preferencialmente cabergolina.

**Apoplexia, alterações da visão recentes ou progressivas, alteração do nível de consciência.

*** Doseamento de PRL semestral, RMN cerebral e campos visuais anualmente. AD: agonistas dopaminérgico; HIC: hipertensão intracraniana; PRL: prolactina; RT: radioterapia;; TQM: temozolomida. Adaptado de: Moraes et al.⁷.

da disfunção sexual e na reversão do hipogonadismo foi também demonstrada^{5,22}. Ainda não existem estudos conclusivos sobre o resultado da cessação dos AD nos prolactinomas gigantes.

A eficácia da bromocriptina é variável nos diferentes estudos com uma dose média usada de 10-40 mg/dia. É menos utilizada devido à menor eficácia e à maior incidência de náuseas, vômitos e hipotensão postural⁷.

Alguns artigos referem que o uso de AD nas doses usadas para o tratamento da doença de Parkinson pode estar associado a doença valvular cardíaca severa, no entanto, as doses usadas no tratamento dos prolactinomas são menores, não se verificando esta associação em estudos recentes. Contudo, tratamentos de longa duração com AD podem estar associados a lesões subclínicas como calcificações na válvula aórtica ou regurgitação tricúspide leve a moderada^{26,27}. Moraes et al. recomendam a realização de ecocardiograma previamente à introdução de cabergolina e nos 3-6 meses após início do tratamento e, se for detetada doença valvular, o doente não deve ser tratado com cabergolina⁷.

A dose dos AD deve ser aumentada de acordo com a resposta e até à tolerância máxima do doente antes de ser proposta a cirurgia¹⁷. Os doentes que apresentam resistência à ação da bromocriptina podem subsequentemente responder à cabergolina²⁸.

A remoção cirúrgica de um prolactinoma gigante é frequentemente parcial e a cura bioquímica é rara, devendo ser considerada como parte de uma abordagem multidisciplinar para os tumores resistentes aos AD ou para os doentes intolerantes a esses fármacos^{7,29}. É tratamento de primeira linha para os doentes que apresentam sinais de hipertensão intracraniana ou apoplexia hipofisária com sintomas severos, como alterações visuais recentes ou progressivas ou deterioração do estado de consciência. A via

transesfenoidal, usada frequentemente, pode permitir uma exérese eficaz dos componentes esfenoidal, selar e supraselar com baixa taxa de complicações⁷.

A radioterapia fica reservada para os doentes em que, com os AD e com a cirurgia, não é alcançado o controlo da doença, permanecendo efeito de massa¹⁷. O efeito adverso mais comum deste tratamento é o hipopituitarismo e, em casos raros, a lesão de nervos cranianos ou o desenvolvimento de um tumor secundário³⁰⁻³².

A temozolomida é um agente alquilante oral que inibe o crescimento de células tumorais e que demonstrou alguma eficácia nos carcinomas da hipófise e nos prolactinomas gigantes agressivos que permanecem descontrolados apesar de múltiplas modalidades de tratamento³³⁻³⁵. É habitualmente bem tolerada, as náuseas e a fadiga são frequentes, a leucopenia e trombocitopenia ocorrem em 4 e 17% dos doentes, respetivamente³⁶.

Nos 3 casos apresentados os doentes negam ao diagnóstico sintomas de alterações endócrinas, provavelmente pela progressão lenta do tumor, o que poderá ter atrasado o diagnóstico, mas reconhecem a melhoria sintomática da astenia e da função sexual após resolução bioquímica da hiperprolactinemia e do hipogonadismo. Em nenhum dos doentes foi necessária medicação com testosterona e também não havia evidência de excesso ou défice de outras hormonas produzidas/libertadas pela hipófise.

Em 2 dos 3 casos apresentados o primeiro tratamento foi cirúrgico. O doente do primeiro caso foi submetido a ressecção transesfenoidal em 2001 pela extensão do tumor. No segundo doente a apresentação clínica com diminuição recente, mas progressiva da visão conduziu à decisão do neurocirurgião pelo tratamento cirúrgico, tendo sido posteriormente encaminhado para a consulta de endocrinologia para início do tratamento com AD.

Dois doentes estão medicados com bromocriptina: o doente do caso 2 por intolerância à cabergolina e o do caso 1 por razões económicas (a cabergolina é substancialmente mais cara), apesar do comportamento agressivo do tumor que recidivou em 2011 para as dimensões pré-cirúrgicas.

As doses de bromocriptina usadas no caso 1 e 2 estão de acordo com o descrito na literatura, sendo que a dose máxima descrita usada é de 40 mg/dia. Os 2 mg semanais de cabergolina com que o doente 3 se encontra medicado também se encontram dentro dos valores descritos, sendo que o tempo médio até à resposta máxima é de 12–24 meses. Contudo, apesar da boa resposta bioquímica com normalização dos níveis de prolactina, o prolactinoma apresenta as mesmas dimensões, pelo que será proposto novamente ao doente aumentar a dose de cabergolina.

Os prolactinomas gigantes apresentam um desafio diagnóstico e terapêutico, cujo diagnóstico é muitas vezes tardio. Na maioria dos casos os sintomas relacionados com alterações endócrinas não são valorizados e o tumor só é identificado após o aparecimento de sintomas neurológicos devido ao efeito de massa. Os AD são a primeira opção de tratamento e proporcionam uma diminuição marcada do tamanho tumoral, melhoria dos sintomas neurológicos e controlo dos níveis de prolactina.

O papel do endocrinologista é essencial na abordagem inicial destes doentes, devendo fazer parte da equipa multidisciplinar o neurocirurgião, o oftalmologista e, em casos mais específicos e raros, o radioterapeuta e o oncologista.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

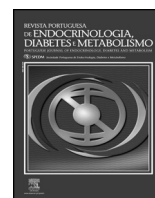
Bibliografia

- Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R213–27.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769–75.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377–82.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–75.
- Corsello SM, Ubertaini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, et al. Giant prolactinomas in men: Efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):662–70.
- Almalki MH, Buhary B, Alzahrani S, Alshahrani F, Alsharbeni S, Alhowsawi G, et al. Pituitary adenomas: clinical manifestations and outcomes of 16 Arab cases. *Pituitary*. 26 de julho de 2014.
- Moraes AB, Silva CM, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: The therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):447–56.
- Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, Skugor M, Reddy SK, Siraj ES, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: The significance of «hook effects». *J Neurooncol*. 2006;79(1):41–3.
- Yu C, Wu Z, Gong J. Combined treatment of invasive giant prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):61–5.
- Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335–42.
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791–5.
- Cho E-H, Lee SA, Chung JY, Koh EH, Cho YH, Kim JH, et al. Efficacy and safety of cabergoline as first line treatment for invasive giant prolactinoma. *J Korean Med Sci*. 2009;24(5):874–8.
- Grozinsky-Glasberg S, Shimon I. Unusual clinical presentations of giant prolactinomas. *Pituitary*. 2011;14(4):340–4.
- Siddiqui A, Chew N, Miszkiel K. Case report: Unusual orbital invasion by a giant prolactinoma. *Br J Radiol*. 2008;81(971):e259–62.
- Chaurasia PK, Singh D, Meher S, Saran RK, Singh H. Epistaxis as first clinical presentation in a child with giant prolactinoma: Case report and review of literature. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6(2):134–7.
- Gürlek A, Karavitaki N, Ansoorge O, Wass JAH. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):143–53.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88.
- Zemmoura I, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jan M, Trouillas J, François P. Aggressive and malignant prolactin pituitary tumors: Pathological diagnosis and patient management. *Pituitary*. 2013;16(4):515–22.
- Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: Clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1708–16.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: A multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123–35.
- Goel A, Nadkarni T, Muzumdar D, Desai K, Phalke U, Sharma P. Giant pituitary tumors: A study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol*. 2004;61(5):436–45, discussion 445–6.
- Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: Study of 12 men. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):225–31.
- Saeki N, Nakamura M, Sunami K, Yamaura A. Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: Effects and limitations of the medical treatment. *Endocr J*. 1998;45(4):529–37.
- Mascarell S, Sarne DH. Clinical presentation and response to therapy in patients with massive prolactin hypersecretion. *Pituitary*. 2007;10(1):95–101.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Santoro A, Esposito V, Ferrante L, Delfini R, et al. Giant prolactinomas presenting as skull base tumors. *Surg Neurol*. 2002;57(2):99–103, discussion 103–4.
- Valassi E, Klibanski A, Biller BMK. Clinical Review. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1025–33.
- Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA, Holman ER, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):99–105.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485–534.
- Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: Improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):779–86.
- Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992–2003.
- Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2012;15(2):135–45.
- Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597–601.
- Marucci G. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: A review. *Cancer*. 2011;117(17):4101–2, author reply 4102.
- McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: The role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(10):1133–48.
- Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: Merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):769–75.
- Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP, et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):877–86.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Um caso de acromegalia: ver para além do óbvio



Carolina Faria*, Ana Wessling, Sílvia Guerra, José Maria Aragüés e Mário Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 7 de outubro de 2015

Aceite a 8 de janeiro de 2016

Palavras-chave:

Acromegalia

Hipófise

Hormona do crescimento

Insulina tipo 1

Prolactina

R E S U M O

A acromegalia é uma doença crónica rara, causada pela hipersecreção de hormona do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O diagnóstico da doença o mais precocemente possível é essencial para prevenir as suas complicações e morbilidade. Apresentamos o caso de uma mulher, enviada à nossa consulta de endocrinologia por obesidade, com escassas características acromegaloides, mas com várias comorbilidades desta patologia. Apesar do tempo de evolução até ao diagnóstico, do tamanho do tumor e de se tratar de um tumor misto, a doente está, neste momento, curada.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A case of acromegaly: Seeing beyond the obvious

A B S T R A C T

Acromegaly is a rare chronic disorder due to growth hormone (GH) hypersecretion and elevated levels of insulin growth factor-1 (IGF-1). An early diagnosis is crucial to prevent the complications and morbidity of the disease. We present a case of a female, sent to our outpatient department due to obesity, with few acromegalic features, but with several co-morbidities of the disease. Despite of the delay in the diagnosis, the size of the tumor and the mixed cell immunocytochemistry, she was successfully treated.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Acromegaly

Hypophysis

Growth hormone

Insulin growth factor-1

Prolactin

Introdução

A acromegalia é uma doença crónica rara, causada pelo excesso de produção de hormona do crescimento (GH), geralmente por um adenoma hipofisário. Muitas das manifestações clínicas da doença são comuns a outras patologias mais frequentes, o que faz com que o diagnóstico da acromegalia seja muitas vezes tardio, podendo a doença estar ativa sem ser reconhecida durante vários anos (10-15 anos, segundo alguns autores)¹. A acromegalia tem uma incidência, aproximada, de 5 casos/milhão/ano e uma prevalência de 60 casos por milhão de pessoas². Em Portugal, a incidência da doença rondará os 50 novos casos por ano. Os adenomas da hipófise correspondem a 15% de todos os tumores intracranianos, sendo que 90%

dos doentes com acromegalia terão um adenoma hipofisário produtor de GH, um macroadenoma em 70% dos casos³. Estes tumores podem produzir apenas GH isoladamente ou em associação a outras hormonas, sendo a mais frequente a prolactina (PRL). A doença acomete igualmente ambos os sexos, com maior incidência entre a 3.^a e 4.^a décadas de vida⁴.

As manifestações clínicas da acromegalia são muito variadas, dependem dos níveis de GH e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), da idade do doente, do tamanho do tumor e do tempo decorrido entre o início da doença e o seu diagnóstico. Incluem sinais e sintomas associados ao efeito de massa do tumor hipofisário e efeitos sistémicos do excesso de GH e IGF-1, nomeadamente doença cardiovascular, alterações metabólicas, manifestações respiratórias, ósseas e articulares, manifestações gastrointestinais, bem como outras manifestações endócrinas (bócio, hipercalcúria, diminuição da líbido, irregularidades menstruais)⁵.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: esfmlfs@gmail.com (C. Faria).

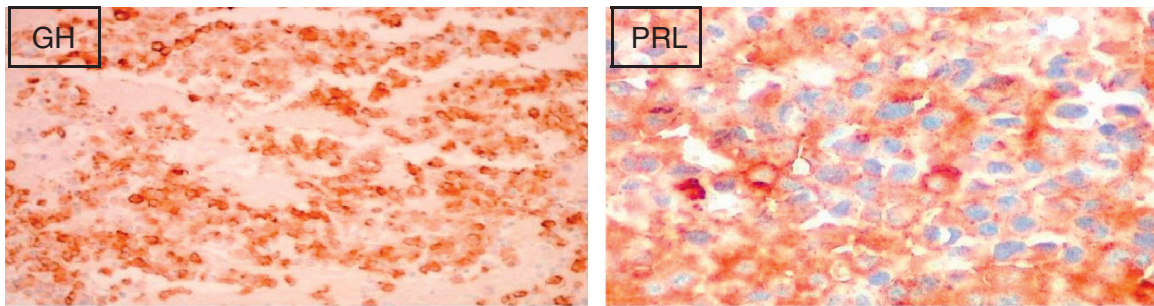


Figura 1. Imuno-histoquímica positiva para GH e PRL.

As alterações somáticas e da aparência física são muito sugestivas da doença, contudo, podem ter um desenvolvimento muito indolente e insidioso, por vezes ao longo de anos, não sendo, nestes casos, imediatamente perceptíveis. Em alguns doentes, estas alterações fenotípicas são tão subtis que não são percebidas pelo próprio nem pelos seus familiares, sendo também de difícil valorização para o clínico. Mesmo na ausência de características físicas sugestivas da doença, a acromegalia deve ser considerada um diagnóstico diferencial quando coexistem diversas patologias que podem ser explicadas por esta doença.

A acromegalia está associada a um aumento da mortalidade, de cerca de 2-3 vezes, em relação à população geral, sendo esta, sobretudo, secundária a doença cardiovascular (60%), respiratória (25%) ou neoplásica (15%)⁶.

Caso clínico

Mulher de 40 anos, natural de Santa Maria da Feira, referenciada à consulta de endocrinologia do nosso hospital por obesidade de grau III (IMC 40,4 Kg/m²). Tinha ainda os diagnósticos de dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, estando medicada com sinvastatina e metformina. Nos antecedentes pessoais, destacava-se uma amigdalectomia por hipertrofia amigdalina há 4 anos e síndrome do canal cárpico à direita, tendo sido submetida a cirurgia de descompressão. Quatro anos antes da primeira consulta no nosso hospital, no contexto de queixas de cefaleias intensas, foi efetuada uma tomografia axial computadorizada cranioencefálica (TAC-CE) que terá mostrado um macroadenoma hipofisário. Foi estudada na consulta de endocrinologia de outra unidade hospitalar, estudo esse a que não tivemos acesso, e teve alta com o diagnóstico de adenoma hipofisário não funcionante. A doente manteve queixas de cefaleias, entretanto mais intensas e frequentes, com várias vindas ao serviço de urgência hospitalar para analgesia endovenosa (EV), e artralgias. Referia ainda oligomenorreia, sendo que não estava a fazer qualquer terapêutica hormonal. Negava necessidade de aumentar o número dos sapatos, bem como necessidade de alargar os anéis que usava habitualmente. À observação, apresentava apenas discreto aumento do volume dos lábios e alargamento do nariz, embora a doente negasse alteração dos mesmos.

Apresentava-se normotensa (122/70 mmHg) e destacava-se uma obesidade de grau III (IMC 40,4 Kg/m²).

Apesar de a doente não apresentar alterações físicas sugestivas de acromegalia, perante a coexistência de diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia, história de hipertrofia amigdalina, síndrome do túnel cárpico, cefaleias e informação prévia de macroadenoma hipofisário, esta hipótese foi considerada. Foi pedida uma avaliação laboratorial completa do eixo hipofisário, que mostrou aumento de GH e IGF-1 (3,81 ng/ml e 898 ng/mL respetivamente) e PRL também elevada (73,1 ng/mL) (tabela 1).

Foi efetuada uma ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE), que mostrou um macroadenoma hipofisário (13,9 mm × 8,5 mm × 12,1 mm) com necrose do núcleo central, sem evidência

de invasão ou compressão das estruturas vizinhas. Procedeu-se ao doseamento de GH após a prova de tolerância à glucose oral (PTGO), que confirmou o diagnóstico de acromegalia. O ecocardiograma transtorácico não mostrou alterações, nem a colonoscopia. Foi observada em consulta de neuro-oftalmologia, não se tendo verificado alterações, nomeadamente no que concerne aos campos visuais.

Foi iniciada terapêutica com octreotido 20 mg, uma vez por mês, e a doente foi proposta para cirurgia. Ainda antes desta, e após 3 administrações de octreotido, verificou-se uma importante diminuição do valor de IGF-1 (378 ng/ml) e normalização do valor de PRL. A doente foi submetida a excisão do adenoma hipofisário por via transesfenoidal, complicada pelo aparecimento de diabetes insípida transitória. O exame anatomopatológico da peça operatória mostrou um adenoma hipofisário sólido, com um índice proliferativo < 3% e sem mitoses. A imuno-histoquímica foi positiva para GH e PRL (fig. 1).

Doze semanas após a cirurgia, estava bioquimicamente controlada (IGF-1 263 ng/mL, GH 1,32), verificando-se resolução total das cefaleias. Foi realizada RM-CE de controlo, que não mostrou tecido tumoral, sendo que, 18 meses após a cirurgia, mantém níveis normais de IGF-1 (270 ng/mL) e PRL e PTGO com critérios de remissão cirúrgica da doença (GH < 1,0 ng/mL) (tabela 2). Além da remissão total das cefaleias e das artralgias, verificou-se normalização do metabolismo da glucose e lipídico, bem como regularização dos ciclos menstruais.

Discussão

O diagnóstico da acromegalia pode ser um desafio clínico. Embora óbvio quando são exuberantes as alterações fenotípicas

Tabela 1

Avaliação analítica hormonal efetuada na primeira consulta, mostrando aumento de IGF-1 e PRL

Hormona	Resultado	Intervalo de referência
TSH (µg/mL)	0,74	0,55-4,78
T4 livre (ng/dL)	0,93	0,80-1,76
ACTH (pg/mL)	14,4	0-46,0
Cortisol (µg/dL)	10,9	4,3-23,0
FSH (U/L)	3,9	Fase luteínica
LH (U/L)	1,36	Fase luteínica
Estradiol (pg/mL)	80,9	Fase luteínica
Prolactina (ng/mL)	73,1	1,8-20,0
GH (ng/mL)	3,81	< 8,0
IGF-1 (ng/mL)	898	101-267,0

Tabela 2

PTGO compatível com remissão bioquímica da doença

Parâmetro	0'	30'	90'	120'
Glucose (mg/dL)	86	103	114	119
GH (ng/mL)	1,12	0,98	0,86	0,89

características da doença, pode ser difícil e tardio quando tal não se verifica. Esta doente não tinha, de facto, a aparência característica da acromegalia, mas apresentava uma panóplia de manifestações da doença, nomeadamente cefaleias, diabetes, dislipidemia, obesidade, oligomenorreia e síndrome do canal cárpico. Acresce que muitas das queixas e patologias acima descritas são comuns e estão frequentemente associadas à obesidade, o que constitui um fator de confusão adicional. Além da história clínica detalhada, a informação do diagnóstico prévio de macroadenoma hipofisário, classificado como não funcionante, foi essencial para a suspeita diagnóstica, pois, de outra forma e na ausência do fenótipo característico de acromegalia, todas as queixas e diagnósticos da doente poderiam ser interpretados no contexto de uma obesidade de grau III.

As cefaleias eram a queixa principal e mais incapacitante da doente, sendo que cerca de 70% dos doentes com acromegalia referem queixas de cefaleias. A relação entre cefaleias e tumores hipofisários permanece discutível, sendo que ao longo do tempo têm sido propostos vários mecanismos para explicar esta associação (mecanismos mecânicos, bioquímicos, vasculares e biopsicossociais)⁷. Os mecanismos mecânicos relacionam-se diretamente com a dimensão tumor e, embora esta doente tivesse um macroadenoma, não havia compressão ou invasão de estruturas vizinhas. Especula-se que a própria GH, quando em excesso, possa induzir cefaleias. A suportar esta teoria está o facto de as cefaleias melhorarem significativamente após a cirurgia e serem um dos primeiros sintomas quando há recidiva da doença⁸. Paralelamente, alguns estudos mostram que crianças com défice de GH, sob terapêutica de substituição com esta hormona, referem frequentemente queixas de cefaleias coincidentes com o início da terapêutica⁹. Adicionalmente, os análogos da somatostatina têm demonstrado grande eficácia na melhoria deste sintoma¹⁰. No caso clínico em questão, a cefaleia foi o primeiro sintoma da doença, tendo melhorado enormemente após o início de terapêutica com análogo da somatostatina e resolvido completamente após a cirurgia, quer pela dimensão da massa tumoral quer pela diminuição da GH.

O tratamento de primeira linha na acromegalia é a cirurgia¹¹. A terapêutica médica deve ser utilizada como adjuvante nos doentes com evidência de doença residual após a cirurgia e pode constituir a terapêutica inicial nos doentes que não são candidatos a cirurgia, quer por razões médicas quer por razões diretamente relacionadas com as características do tumor (adenomas com extensão extraselar, nomeadamente invasão do seio cavernoso)^{11–13}. Esta doente foi, logo após o diagnóstico e antes da cirurgia, medicada com octreotido. De facto, alguns estudos sugerem que a terapêutica com análogos da somatostatina antes da cirurgia diminui o risco cirúrgico e aumenta a probabilidade de controlo bioquímico da doença após a cirurgia^{14,15}.

Tal como verificado neste caso clínico, muitos doentes com acromegalia têm adenomas produtores, não só de GH, mas também de PRL (15–30%). Este facto não é negligenciável, já que, quando comparados com doentes com adenomas secretores apenas de GH, estes doentes têm a doença numa idade mais precoce, menos características acromegaloides, valores mais baixos de GH, mas tumores hipofisários de maiores dimensões. Alguns estudos sugerem ainda que doentes com adenomas secretores de GH e PRL têm uma menor probabilidade de cura e uma maior probabilidade de recidiva da doença, relativamente aos adenomas que produzem apenas GH^{16,17}.

De forma a confirmar a remissão cirúrgica da doença, recomenda-se a medição da IGF-1 aproximadamente 12 semanas após a cirurgia, bem como nova RM-CE e PTGO. Caso se confirme a remissão, o doseamento de IGF-1 e a PTGO devem ser efetuados anualmente. Um valor de GH <2 ng/mL no primeiro dia de pós-operatório, assim como valores de GH <0,4 ng/mL na PTGO, correlacionam-se com uma maior probabilidade de remissão a

longo prazo¹¹, sendo, contudo, a remissão bioquímica da doença comprovada por valores de GH <1 ng/mL na PTGO.

Apesar de este caso reportar um macroadenoma produtor de GH e PRL e, por isso, com maior probabilidade de persistência de doença ou recidiva da mesma, 18 meses após a cirurgia e sem qualquer terapêutica adjuvante, a doente apresenta um valor de IGF-1 normal, bem como uma PTGO compatível com remissão cirúrgica da doença. A PRL é normal. Também as repercussões metabólicas da doença regrediram.

Conclusão

O diagnóstico de acromegalia nem sempre é óbvio e pode ser desafiante, sobretudo quando as alterações fenotípicas características da doença não são evidentes. Muitos dos sintomas e comorbilidades da acromegalia são comuns a outras patologias, nomeadamente à obesidade. Tal facto, como se verificou neste caso, pode atrasar o diagnóstico da doença, com as consequências que daí advêm. A colheita de uma história clínica completa e cuidada, e um elevado nível de suspeição são essenciais para o atempado e adequado diagnóstico da acromegalia e subsequente tratamento, com redução da morbidade e mortalidade associadas à doença.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

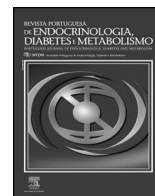
Agradecimentos

Este caso clínico foi apresentado no ENEA 2014, em Sofia, com o apoio de uma bolsa atribuída pela SPEDM, que muito agradecemos.

Bibliografia

1. Teubner A, Breidert M, Baehring T, Hensen J, Bornstein SR. Clinical picture, diagnosis and therapy of acromegaly patients in eastern and western Germany. *J Arztl Fortbild Qualitatssich.* 1997;91:739–45.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2:29–41.
3. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary.* 2006;9:297–303.
4. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine.* 1994;73:233–40.
5. Gloria L, Lara P, Fernando C. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology.* 2012. Article ID 540398, 10 pages, 2012. doi:10.1155/2012/540398.
6. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667–74.
7. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and Pituitary Disease *Clin Endocrinol.* 2013;79:760–9.
8. Marzocchi N, Cainazzo MM, Catellani D, Pini LA. A case of a GH-producing pituitary adenoma associated with a unilateral headache with autonomic signs. *J Headache Pain.* 2006;6:152–5.

9. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: A safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68:41–7.
10. Musolino NR, Marino Junior R, Bronstein MD. Headache in acromegaly: Dramatic improvement with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Clin J Pain.* 1990;6:243–5.
11. Laurence K, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17:1–44.
12. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1397–403.
13. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2112–8.
14. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2984–90.
15. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: A prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:661–6.
16. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: Clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:797–802.
17. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4072–7.



Clinical case

A sporadic case of pseudohypoparathyroidism type Ib



Joana Morgado^{a,*}, Patrícia Dias^b, Maria de Lurdes Sampaio^c, Ana Berta Sousa^b

^a Pediatrics Department, Hospital Espírito Santo de Évora E.P.E., Évora, Portugal

^b Genetics Department, Hospital Santa Maria, CHLN E.P.E., Centro Académico de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Pediatric Endocrinology Department, Hospital Santa Maria, CHLN E.P.E., Centro Académico de Lisboa, Lisboa, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 September 2015

Accepted 22 February 2016

Keywords:

Pseudohypoparathyroidism

GNAS

Methylation

ABSTRACT

Introduction: Pseudohypoparathyroidism is a genetically heterogeneous condition characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia resulting from end-organ resistance to parathyroid hormone (PTH). It is classified into several distinct entities (type Ia, Ib, Ic, type II), according to the molecular causes and clinical features of the patients.

Case report: We report a symptomatic case of a pediatric patient with hypocalcaemia, hyperphosphatemia, hypomagnesaemia and an elevated serum PTH level that presented with tetany. The molecular genetic test revealed a *GNAS* gene methylation defect of the A/B promoter, which confirms the diagnosis of a sporadic form of pseudohypoparathyroidism type Ib.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Um caso de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib esporádico

RESUMO

Introdução: o pseudohipoparatiroidismo é uma doença geneticamente heterogénea que se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia que têm origem numa resistência periférica dos órgãos-alvo a hormona paratiroideia (PTH). Classifica-se em várias entidades distintas (tipo Ia, Ib, Ic e tipo II) de acordo com a etiologia molecular e características clínicas dos doentes.

Caso clínico: os autores descrevem o caso de uma criança com hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipomagneseemia e elevação da PTH sérica que se manifestou através de tetania. O estudo molecular revelou um defeito de metilação no promotor A/B do gene *GNAS* que confirmou o diagnóstico de uma forma esporádica de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palavras-chave:

Pseudohipoparatiroidismo

GNAS

Metilação

Introduction

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a genetically heterogeneous condition characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia resulting from end-organ resistance to parathyroid hormone (PTH).¹ Patients with this condition carry mutations within the *GNAS* locus on chromosome 20q13.3.^{2,3} PHP is classified into several distinct entities (type Ia, Ib, Ic, type II), according to the molecular causes and clinical features of the patients.⁴

The *GNAS* gene is paternally imprinted in the proximal renal tubules in humans. PHP-Ib is caused by defects of the maternally derived *GNAS* allele and patients show hypomethylation at one or more of the 4 differentially methylated regions (DMRs) of *GNAS*. PHP-Ib can follow an autosomal dominant trait (AD-PHP-Ib) or occur as a disorder that appears to be sporadic.^{5–7} Genetic causes of PHP-Ib include cryptic deletions within the genes neighboring *GNAS*, *STX16* and *NESP55*, and epimutation of *GNAS* DMRs.^{5,8} A few of the sporadic patients, all with broad methylation changes, were shown to be affected by paternal uniparental isodisomy (patUPD20) involving the long arm of chromosome 20, which comprises the *GNAS* locus,^{9–11} but most apparently sporadic cases have not yet been resolved at the molecular level^{5,8,12–16} raising the

* Corresponding author.

E-mail address: joanamorgado@hotmail.com (J. Morgado).

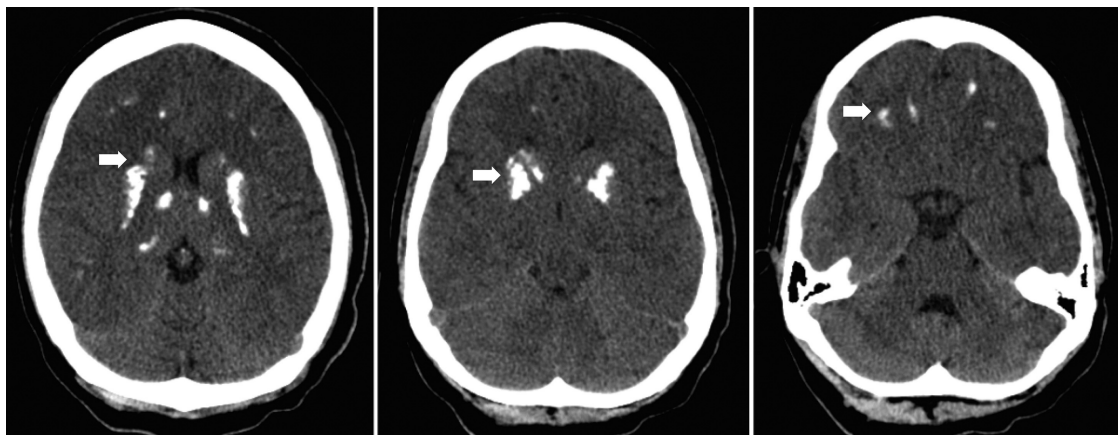


Fig. 1. CT scan showing bilateral, symmetric calcifications in thalamus, basal ganglia and white subcortical frontotemporal substance (arrows).

question as to whether alternative mechanisms could explain the methylation changes observed in sporadic PHP-1b patients such as environmental and exogenous factors.^{17–20}

PHP-1b patients present with PTH- and, sometimes, TSH-resistance and typically lack the features of Albright hereditary osteodystrophy (AHO), although some PHP-1b cases with *GNAS* imprinting defects have recently been shown to have AHO features.^{21–24} These patients are usually identified by hypocalcemia-associated neuromuscular irritability, such as tetany, generalized convulsions, and/or muscle cramps, although a substantial fraction of the patients remain asymptomatic and are identified only by familial studies.^{6,25}

Here, we report a Portuguese patient with sporadic PHP-1b due to promoter A/B methylation defect with homozygous abnormality.

Case report

This female patient was born as the first child to nonconsanguineous parents from Guinea-Bissau at 41 weeks of gestation after an uncomplicated pregnancy and delivery. Her birth weight was 4550 g (95th percentile), length 55 cm (95th percentile) and head circumference 36.5 cm (83rd percentile). She developed neonatal hypoglycemia immediately after birth and hyperbilirrubinemia on the 3rd day of life. Neonatal screening tests were normal and her postnatal growth evolved on the 95th percentile with no developmental delay.

In December 2002, at the age of nine she was admitted to the hospital due to tetany, which was wrongly interpreted as a generalized seizure. There was a history of general fatigue, poor school performance and tingling in the hands that began 2 months earlier. Physical examination showed truncal obesity, round face but no other phenotypic features of AHO. Her height was 143 cm (93rd percentile). Laboratory investigation revealed serum hypocalcemia with a calcium level of 5.6 mg/dL (normal range 9.6–10.6 mg/dL), hyperphosphatemia, hypomagnesaemia and an elevated serum PTH level of 165 pg/mL (normal range 10–60 pg/mL), normal alkaline phosphatase, serum albumin and a normal thyroid function. Head computerized tomography revealed bilateral, symmetric calcifications in thalamus, basal ganglia and white subcortical frontotemporal substance (Fig. 1).

She was treated with oral calcium and calcitriol and her general fatigue markedly improved.

Her mother and younger sister did not show clinical or laboratory evidence suggestive of an abnormal regulation of calcium and phosphate homeostasis.

She was referred to a geneticist for further evaluation. After obtaining written informed consent, genomic DNA was extracted

from leukocytes of our patient by standard methods. Methylation analysis of the promoter regions of the splice variants *XLas* and *A/B* was performed by bisulfite sequencing.²⁶ The molecular genetic result revealed a *GNAS* gene methylation defect of the A/B promoter, which is specific for PHP type 1b. The *STX16* deletion was not detectable in the patient.

At her follow-up, at the age of 17 the patient remained without symptoms, having normal puberty, height 173 cm (94th percentile) and obesity with a BMI of 31.24 kg/m². Currently her regimen consists of both calcitriol and calcium supplements with poor adherence to treatment. Her serum calcium levels have ranged from 6.4 to 8.0 mg/dL (normal range 9.6–10.6 mg/dL) with phosphorous levels varying from 6.8 to 7.3 mg/dL (normal range 3.1–4.7 mg/dL) and PTH levels above the normal range. Her urinary calcium to creatinine ratios have been normal. She has had no further episodes of tetany and has shown both clinical and biochemical improvement.

At the age of 18 she became pregnant. At 32 weeks of pregnancy she was hospitalized for vaginal bleed, was treated with oral iron and rest was advised. The delivery, at 38 weeks, was uneventful. Her asymptomatic son was also referred to a geneticist and the molecular genetic test performed at the age of 7 months did not confirm the diagnosis of PHP type 1b.

Discussion

In this report, we describe laboratory, epigenetic, and genetic findings in a patient, who presented with tetany, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypomagnesaemia and an elevated serum PTH level at the age of nine. Although the initial clinical onset of PHP-1b may be due to a severe hypocalcaemia leading to neuromuscular irritability, such as tetany or generalized convulsions, the hypocalcaemic condition may become clinically evident only during the pubertal growth spurt, when calcium requirements are higher. Another important factor to be considered is the seasonal period. It is usually during autumn or winter, when the sun exposure is lower, that the 25-hydroxyvitamin D reaches the lowest blood concentration that might lead to hypocalcaemia, which is consistent with the time of presentation of our patient. Another possible explanation for the late detection of hypocalcaemia might be a delayed onset of parathyroid hormone-resistance due a gradual development of paternal *Gs*-alpha silencing in target tissues.²⁷

The combination of high PTH and low serum calcium led to the suspicion of end organ resistance to PTH. The mild features of AHO phenotype favored the diagnosis of PHP-1a although her physical examination was not positive for short stature, heterotopic ossifications or mental retardation. Some PHP-1b cases described have

been shown to have some AHO features.^{21,23} Molecular characterization is currently a reliable method to differentiate the various subtypes of PHP. The diagnosis of PHP-1b in our patient was confirmed by methylation analysis of the promoter regions of the splice variants *XL α s* and A/B, which revealed a *GNAS* gene methylation defect. The *STX16* deletion was not detectable in the patient and a sporadic form of PHP-1b was confirmed.

Her healthy mother and younger sister were not tested for the genetic defect. PHP-1b is transmitted only from the mother and her son's molecular genetic test was negative for the condition. The decision to request the genetic test despite our patient's sporadic form was based on the fact that the identification of this rare disease allows an early diagnosis, and may prevent hypocalcemia-related life-threatening complications.

The aim of PHP therapy is to obtain an adequate calcium-phosphate control and to correct the multiple hormonal resistances, when present. The goal is to maintain blood calcium between 8.8 and 10.8 mg/dL, and the urinary calcium/urinary creatinine ratio <0.2²⁸ which was not the case in our patient due to poor treatment adherence. It is crucial to emphasize the importance of treatment adherence that may prevent further symptoms.

Ethical disclosures

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

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

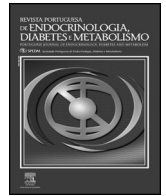
Acknowledgments

We thank Dr. Mato Nagel (Center for Nephrology and Metabolic Disorders, Germany) for the technical assistance.

References

1. Levine MA. Clinical spectrum and pathogenesis of pseudohypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:265–74.
2. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev.* 2001;22:675–705.
3. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Minireview CM. *GNAS*: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004;145:5459–64.
4. Levine MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1255–60.
5. Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a

- heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of *GNAS*. *J Clin Invest.* 2003;112:1255–63.
6. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Juppner H, Bastepe M. A novel *STX16* deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of *GNAS*. *Am J Hum Genet.* 2005;76:804–14.
7. Lemos MC, Thakker RV. *GNAS* mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat.* 2015;36:11–9.
8. Bastepe M, Frohlich LF, Linglart A, Abu-Zahra HS, Tojo K, et al. Deletion of the *NESP55* differentially methylated region causes loss of maternal *GNAS* imprints and pseudohypoparathyroidism type 1b. *Nat Genet.* 2005;37:25–7.
9. Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q – and the resulting changes in *GNAS1* methylation – as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1283–9.
10. Fernandez-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, Arroyo J, Bernal-Chico A, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:953–62.
11. Bastepe M, Altug-Teber O, Agarwal C, Oberfield SE, Bonin M, et al. Paternal uniparental isodisomy of the entire chromosome 20 as a molecular cause of pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP-1b). *Bone.* 2011;48:659–62.
12. Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal *GNAS* imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b. *Hum Mol Genet.* 2005;14:95–102.
13. Linglart A, Bastepe M, Juppner H. Similar clinical and laboratory findings in patients with symptomatic autosomal dominant and sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b despite different epigenetic changes at the *GNAS* locus. *Clin Endocrinol.* 2007;67:822–31.
14. Maupetit-Mehouas S, Mariot V, Reynes C, Bertrand G, Feillet F, et al. Quantification of the methylation at the *GNAS* locus identifies subtypes of sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Med Genet.* 2011;48:55–63.
15. Izzi B, Decallonne B, Devriendt K, Bouillon R, Vanderschueren D, et al. A new approach to imprinting mutation detection in *GNAS* by sequenom EpiTYPER system. *Clin Chim Acta.* 2010;411:2033–9.
16. Cavaco BM, Tomaz RA, Fonseca F, Mascarenhas MR, Leite V, et al. Clinical and genetic characterization of Portuguese patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *Endocrine.* 2010;37:408–14.
17. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res.* 2006;113:292–9.
18. Skinner MK, Guerrero-Bosagna C. Environmental signals and transgenerational epigenetics. *Epigenomics.* 2009;1:111–7.
19. Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science.* 2008;319:1827–30.
20. Fernandez-Rebollo E, Perez de Nanclares G, Lecumberri B, Turan S, Anda E, et al. Exclusion of the *GNAS* locus in PHP-1b patients with broad *GNAS* methylation changes: evidence for an autosomal recessive form of PHP-1b? *J Bone Miner Res.* 2011;26:1854–63.
21. de Nanclares GP, Fernandez-Rebollo E, Santin I, Garcia-Cuartero B, Gaztambide S, et al. Epigenetic defects of *GNAS* in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2370–3.
22. Mariot V, Maupetit-Mehouas S, Sinding C, Kottler ML, Linglart A. A maternal epimutation of *GNAS* leads to Albright osteodystrophy and parathyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:661–5.
23. Unluturk U, Harmanci A, Babaoglu M, Yasar U, Varli K, et al. Molecular diagnosis and clinical characterization of pseudohypoparathyroidism type-1b in a patient with mild Albright's hereditary osteodystrophy-like features, epileptic seizures, and defective renal handling of uric acid. *Am J Med Sci.* 2008;336:84–90.
24. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, et al. Pseudohypoparathyroidism and *GNAS* epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:651–8.
25. Kinoshita K, Minagawa M, Takatani T, Takatani R, Ohashi M, et al. Establishment of diagnosis by bisulfite-treated methylation-specific PCR method and analysis of clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism type 1b. *Endocr J.* 2011;58:879–87.
26. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, Collis CM, Watt F, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:1827–31.
27. Turan S, Fernandez-Rebollo E, Aydin C, Zoto T, Reyes M, Bounoutas G, et al. Postnatal establishment of allelic Galphas silencing as a plausible explanation for delayed onset of parathyroid hormone resistance owing to heterozygous Galphas disruption. *J Bone Miner Res.* 2014;29:749–60.
28. Donghi V, Mora S, Zamproni I, Chiumello G, Weber G. Pseudohypoparathyroidism an often delayed diagnosis: a case series. *Cases J.* 2009;2:6734.



Caso clínico

Hiperparatiroidismo primário e adenoma de *Plummer*: a propósito de um caso clínico



Ana Coelho Gomes*, Maria Raquel Carvalho e Mário Rui Mascarenhas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 4 de janeiro de 2015
Aceite a 2 de setembro de 2015

Palavras-chave:

Hipertiroidismo
Adenoma de *Plummer*
Hipercalemia
Hiperparatiroidismo primário

R E S U M O

Introdução: Apesar da associação entre patologia tiroideia e hiperparatiroidismo primário ser frequente, a existência concomitante de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo primário é extremamente rara.

Descrição do caso: Doente do sexo masculino de 46 anos, com antecedentes de litíase renal e gastrite. Referenciado a consulta externa de Endocrinologia por hipertiroidismo subclínico e bócio multinodular (BMN), detetados na sequência de investigação de quadro de perda de peso de 10 kg em 2 meses. No exame objetivo destacava-se tensão arterial (TA) 110/70 mmHg, frequência cardíaca (FC) 70 bpm, peso 76 kg e nódulo elástico com cerca de 3–4 cm ao nível da transição istmo/lobo esquerdo da tiroide. A avaliação laboratorial confirmou o hipertiroidismo subclínico com anticorpos negativos, nomeadamente anticorpos antirreceptores da hormona tireoestimulante – TSH – (TRAbs), e a cintigrafia tiroideia foi compatível com adenoma de *Plummer* no lobo esquerdo da tiroide, pelo que o doente foi proposto para terapêutica com iodo radioativo. Contudo, previamente à terapêutica, por lombalgia, realizou osteodensitometria, compatível com osteoporose, e repetiu avaliação laboratorial, que revelou hiperparatiroidismo primário. A cintigrafia com Sestamibi evidenciou hiper captação ao nível da paratiroide inferior esquerda. Foi então submetido a lobectomia e paratiroidectomia inferior esquerdas, com anatomia patológica compatível com adenoma folicular da tiroide e adenoma de células claras da paratiroide. Atualmente, 4 meses após a cirurgia, encontra-se sem sinais ou sintomas de alteração do metabolismo fosfocálcico, sob terapêutica com levotiroxina, cálcio e calcitriol.

Comentário: O diagnóstico de hipercalemia nos doentes com hipertiroidismo representa um desafio diagnóstico, uma vez que a sintomatologia é inespecífica e pode confundir-se, ou ser camuflada pela sintomatologia do hipertiroidismo. Apesar de quase sempre ser secundária ao hipertiroidismo e resolver com a sua correção, deve ser realizado o doseamento da hormona paratiroideia (PTH) nos doentes com hipercalemia e hipertiroidismo para deteção dos casos de hiperparatiroidismo primário, uma vez que este pode alterar a atitude terapêutica a tomar.

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

Primary Hyperparathyroidism and Plummer's Adenoma: a case report

A B S T R A C T

Keywords:

Hyperthyroidism
Plummer adenoma
Hypercalcemia
Primary hyperparathyroidism

Introduction: Although the association between thyroid disease and primary hyperparathyroidism is well recognized, the coexistence of hyperthyroidism and primary hyperparathyroidism is extremely rare.

Case report: 46 year-old man, with a past history of kidney stones and gastritis. He was referred to the Endocrinology outpatient department due to subclinical hyperthyroidism and multinodular goiter, found during the investigation of a weight loss of 22 pounds in two months. On examination the blood pressure was 110/70 mmHg, the heart rate 70bpm and the weight 168 pounds and the thyroid exam revealed

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anarcgomes@gmail.com (A. Coelho Gomes).

an elastic nodule with 3–4 cm in the transition between the left lobe and the isthmus. Laboratory tests confirmed the subclinical hyperthyroidism with negative antibodies, namely the thyrotropin receptor antibodies (TRAbs), and the thyroid scintigraphy revealed a left lobe Plummer adenoma, so the patient was referred to radioiodine therapy. However, and before the treatment was carried out, he complained of back pain. The bone densitometry detected osteoporosis, the blood tests primary hyperparathyroidism and the sestamibi parathyroid scintigraphy a hypercaptation area in the left inferior parathyroid. A left thyroid lobectomy and a left inferior parathyroidectomy were carried out. The histology revealed thyroid follicular adenoma and white clear cell parathyroid adenoma. Four months later, the patient is treated with levothyroxine, calcium and calcitriol and has no signs or symptoms of phospho-calcium metabolism dysfunction.

Discussion: The occurrence of hypercalcemia in a hyperthyroid patient may present a diagnostic problem, since the symptoms are non-specific or may be masked by the hyperthyroidism symptoms. Although it is almost always secondary to the hyperthyroidism and cure with thyroid function normalization, the parathyroid hormone (PTH) assay must be carried out in hyperthyroid patients with hypercalcemia, because a primary hyperparathyroidism diagnose can probably change the treatment decision.

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

Introdução

A associação entre patologia tiroideia (benigna ou maligna) e hiperparatiroidismo primário encontra-se bem estabelecida, sendo que até 65% dos doentes com hiperparatiroidismo primário apresentam patologia tiroideia associada^{1,2}. Esta associação encontra-se provavelmente relacionada com o facto de o cálcio, o fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 – todos aumentados no hiperparatiroidismo primário – apresentarem potencial bociogénico, o que justifica o desenvolvimento de doença nodular da tiroideia nos doentes com hiperparatiroidismo primário².

No entanto, a associação entre hipertiroidismo e hiperparatiroidismo primário é extremamente rara (está presente em menos de 1% dos doentes com hipertiroidismo), principalmente na ausência de irradiação cervical anterior¹⁻³. Os raros casos descritos na literatura correspondem a doentes com determinadas síndromes, como a síndrome de McCune-Albright, doença de Steinert ou doença celíaca¹.

Descreve-se, de seguida, pela sua raridade, um caso clínico de um doente com adenoma de *Plummer* e hiperparatiroidismo primário.

Descrição do caso

Doente do sexo masculino de 46 anos, caucasiano, motorista, referenciado a consulta externa de endocrinologia por bócio multinodular (BMN) e hipertiroidismo subclínico.

Apresentava como antecedentes pessoais litíase renal, já submetido a litotricia, e gastrite crónica, medicado com pantoprazol 40 mg/dia. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Aparentemente assintomático até 4 meses antes da primeira observação em consulta, altura em que inicia quadro de perda de peso, que associou a colocação de implantes dentários. Negava qualquer outra sintomatologia, nomeadamente ansiedade, insónia, sudorese, intolerância ao calor, palpitações, polifagia, alterações do trânsito intestinal ou tremores. Contudo, dada a perda ponderal de 10 kg (correspondente a 11,5% do peso corporal) num período de 2 meses, realizou avaliação laboratorial que revelou hipertiroidismo subclínico (hormona tireostimulante [TSH] 0,028 µU/mL – valores de referência [VR]: 0,55–4,78–, fração livre da tiroxina [FT₄] 1 ng/dL – VR: 0,80–1,76), sem outras alterações. A ecografia tiroideia evidenciou aumento de ambos os lobos com predomínio do lobo esquerdo e 2 nódulos sólidos, um ao nível do istmo/transição para o lobo esquerdo com 24 × 13 mm e outro adjacente ao

Tabela 1

Avaliação laboratorial na primeira consulta de endocrinologia

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
TSH (µU/mL)	0,042	0,55–4,78
FT ₄ (ng/dL)	1,00	0,80–1,76
Anticorpos antitiroglobulina (anti-TG) (U/mL)	13	<35
Anticorpos antitiroperoxidase (anti-TPO) (U/mL)	< 20	<40
Anticorpos antirreceptor TSH (TRAbs) (U/L)	<0,90	<1,22
Calcitonina (pg/mL)	2,28	<8,4

bordo superior do nódulo descrito, com 41 × 27 mm (fig. 1). No exame objetivo destacava-se tensão arterial (TA) 110/70 mmHg, frequência cardíaca (FC) 70 bpm, peso 76 kg, índice de massa corporal (IMC) 23,4 kg/m² e palpação cervical com nódulo elástico, com cerca de 3–4 cm ao nível da transição istmo/lobo esquerdo da tiroide, móvel. A avaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de hipertiroidismo subclínico, com anticorpos negativos (tabela 1).

A cintigrafia tiroideia (fig. 2) revelou hiperfixação nodular do terço inferior do lobo esquerdo correspondente a nódulo quente, com restante glândula hipocaptante, consequência de supressão.

Foi então estabelecido o diagnóstico de hipertiroidismo secundário a adenoma de *Plummer* e o doente foi proposto para terapêutica com iodo radioativo (I-131) – 10 mCi.

No entanto, por queixas de lombalgias persistentes associadas a alguma impotência funcional, realizou radiografia da coluna lombar, que revelou desmoronamento trabecular por osteoporose/sequela de processo traumático. A osteodensitometria confirmou a presença de osteoporose – rádio com *T-score* –4 DP, colo do fémur com *T-score* –3,1 desvio padrão (DP) e coluna lombar com *T-score* –2,8 DP. Foi colocada a hipótese de hiperparatiroidismo primário, confirmado por valor de hormona paratiroideia (PTH) de 1.882,4 pg/mL e calcemia de 12,5 mg/dL, conforme ilustrado na tabela 2.

A cintigrafia paratiroideia (99mTC sestamibi) revelou, para além do nódulo quente ao nível do lobo esquerdo da tiroide, hipercaptção da paratiroide inferior esquerda (fig. 3), tendo o doente sido submetido a lobectomia esquerda e paratiroidectomia inferior esquerda. A anatomia patológica revelou:

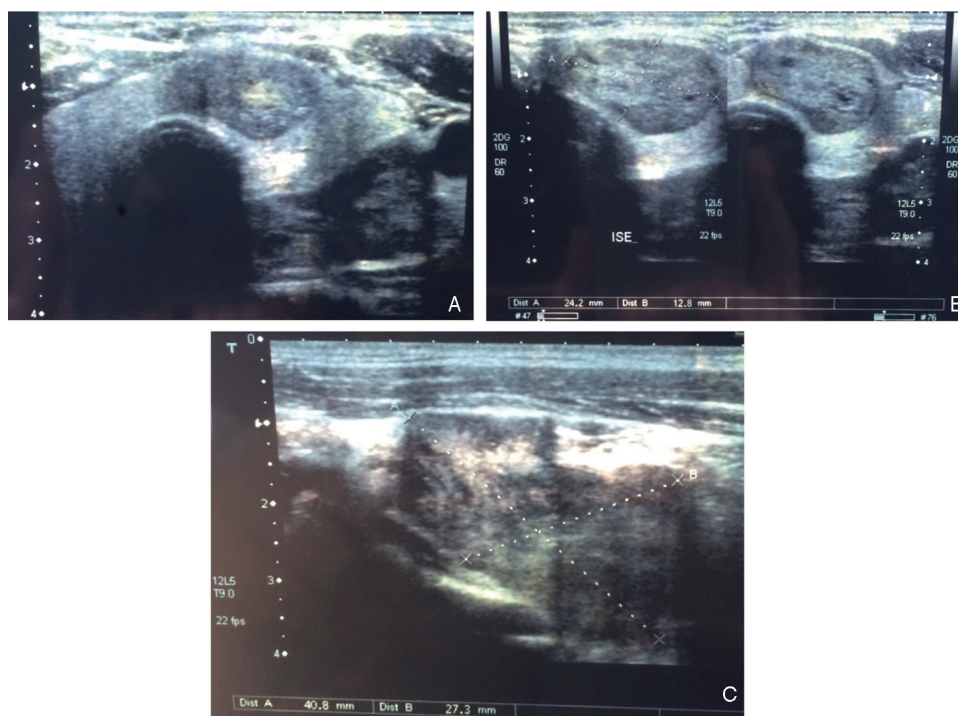


Figura 1. Ecografia tiroideia com evidência de 2 nódulos sólidos (1 A), um ao nível do istmo/transição para o lobo esquerdo com 24 × 13 mm (1 B) e outro adjacente ao bordo superior do nódulo descrito, com 41 × 27 mm (1 C).

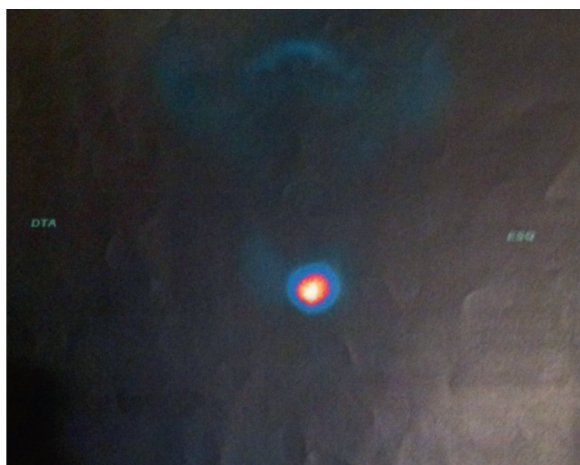


Figura 2. Cintigrafia tiroideia com nódulo quente ao nível do terço inferior do lobo esquerdo da tireoide.

Tabela 2
Avaliação laboratorial na segunda consulta de endocrinologia

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
TSH (μU/mL)	0,056	0,55-4,78
FT ₄ (ng/dL)	1,00	0,80-1,76
PTH (pg/mL)	1.882,4	14-72
Cálcio (mg/dL)	12,5	8,6-10,2
Fósforo (mg/dL)	1,9	2,4-5,1
Fosfatase alcalina (U/L)	674	45-129
Creatinina (mg/dL)	0,82	0,7-1,3
Albumina (g/dL)	4,5	3,2-4,8

Os negritos evidenciam os valores alterados, tal como os intervalos de referência em que se deveriam encontrar.

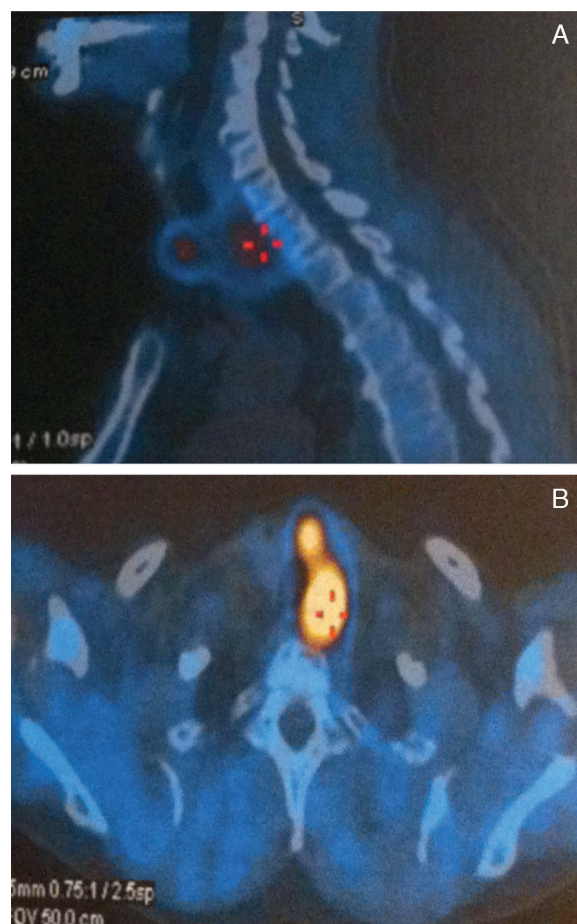


Figura 3. Cintigrafia paratiroideia (99 mTc sestamibi) – hipercaptação no lobo esquerdo da tireoide + hipercaptação da paratiroide inferior esquerda: corte ao nível do plano sagital (3 A) e corte ao nível do plano transversal (3 B).

- peça operatória de lobectomia esquerda da tireoide com 13 gramas e $3,5 \times 3 \times 2$ cm, com superfície externa acastanhada e lisa. Em secção, identificou-se nódulo de aspeto colóide centralmente hemorrágico com 1,8 cm de maior eixo, compatível com adenoma folicular da tireoide;
- peça operatória de paratiroidectomia superior esquerda com 12 gramas e $4 \times 2,5 \times 2$ cm, de superfície externa lisa, brilhante e lobulada. Em secção, apresentava aspeto heterogêneo com nódulos branco-amarelados a par de áreas quísticas e hemorragia, compatível com adenoma de células claras da paratiroide com excisão completa.

Verificou-se uma diminuição da PTH intraoperatória de 1.695,6 pg/mL para 245,4 pg/mL, aos 5 minutos; e para 148,1 pg/mL, aos 15 minutos, e à data de alta apresentava PTH de 5,4 pg/mL (VR: 24-72) e calcemia de 9,7 mg/dL (VR: 8,6-10,2), tendo tido alta, medicado com Calcitab® 1.500 mg (correspondente a 600 mg de cálcio por comprimido) – 5 comprimidos/dia – e calcitriol 0,25 µg – 3 comprimidos/dia.

Quatro meses após a cirurgia, o doente apresenta-se sem sinais ou sintomas de alteração do metabolismo fosfocálcico, com valor de PTH dentro do intervalo de referência e normocalcemia, e sob terapêutica com levotiroxina 50 µg/dia, cálcio e calcitriol (Calcitab® 1.500 mg – correspondente a 600 mg de cálcio por comprimido –, 3 comprimidos/dia, e calcitriol 0,25 µg, 2 comprimidos/dia).

Comentário

A hipercalcemia está presente em doentes com hipertiroidismo em até 22% dos casos, como resultado da reabsorção óssea subsequente ao aumento da FT₄, e a sua gravidade é diretamente proporcional à atividade osteoclástica da hormona tiroideia no osso cortical e trabecular¹. Normalmente, nestes casos, verifica-se resolução da hipercalcemia após correção do hipertiroidismo, pelo que a persistência de hipercalcemia após normalização da função tiroideia sugere outra etiologia. Por outro lado, a presença de hipercalcemia num doente com hipertiroidismo representa um desafio diagnóstico, uma vez que é habitualmente assintomática⁴. Efetivamente, Breuer e McPherson sugeriram que a sintomatologia secundária à hipercalcemia, como obstipação, náuseas e anorexia, pode ser mascarada pela sintomatologia do hipertiroidismo, nomeadamente a diarreia ou a polifagia⁴. Deste modo, torna-se essencial a avaliação laboratorial, por um lado, para o diagnóstico de hipercalcemia e, por outro, através do doseamento da PTH, para a distinção entre hipercalcemia secundária ao hipertiroidismo e hipercalcemia por hiperparatiroidismo primário em doente com hipertiroidismo concomitante. No caso do doente apresentado, a ausência de sintomatologia inicial sugestiva de hipercalcemia levou à deteção tardia do hiperparatiroidismo primário, apenas equacionado aquando do diagnóstico de uma osteoporose desproporcional à gravidade do hipertiroidismo (ligeiro) e confirmado após doseamento sérico da PTH e do cálcio.

Em teoria, poder-se-ia colocar a hipótese que, quando a paratiroide ainda é passível de ser modulada por mecanismos de *feedback* pela calcemia, a correção do hipertiroidismo (e consequente diminuição relativa da calcemia) pode induzir um aumento da PTH⁴. Também o propranolol, frequentemente utilizado para controlo sintomático do hipertiroidismo, pode diminuir a reabsorção óssea, baixando liminarmente a calcemia, contribuindo também para a elevação da PTH⁴. Contudo, o doente do caso descrito apresentava apenas hipertiroidismo subclínico e tinha uma FC normal, pelo que não foi iniciada terapêutica

com anti-tiroideos de síntese nem com betabloqueantes, tendo-se optado por terapêutica definitiva⁵.

Uma vez que a cirurgia pode ser uma terapêutica curativa para ambas as patologias, é essencial o esclarecimento etiológico de uma eventual hipercalcemia previamente à realização de terapêutica definitiva para o hipertiroidismo, já que poderá alterar a estratégia terapêutica⁶⁻⁸.

Permanece por esclarecer se o hipertiroidismo e o hiperparatiroidismo constituem parte integrante de uma mesma síndrome ou se, por outro lado, são patologias que ocorrem de forma esporádica. De facto, as glândulas tiroideia e paratiroideias apresentam origem embrionária idêntica – estruturas branquiais –, o que sugere que esta associação possa fazer parte de uma síndrome de adenomas endócrinos múltiplos, secundários à presença de uma mutação genética⁴. Para além disso, o hiperparatiroidismo pode ser secundário a um efeito prolongado da hormona tiroideia ao nível dos recetores adrenérgicos⁴. Contudo, se este fosse o caso, a hiperplasia paratiroideia deveria ser praticamente universal nos doentes com hipertiroidismo, o que não se verifica, uma vez que a maioria dos doentes com hipertiroidismo e hiperparatiroidismo concomitantes (incluindo o doente apresentado neste caso clínico) apresenta hiperparatiroidismo secundário a adenoma paratiroideu. Deste modo, é pouco provável uma relação causal entre estas 2 patologias.

Da revisão da literatura realizada, o facto de o doente apresentar os diagnósticos de adenoma de *Plummer* e hiperparatiroidismo primário não cumpre os critérios estabelecidos para aventarmos uma relação genética entre os 2, pelo que não foi submetido a estudo genético⁹ (Anexo 1).

A manutenção da suplementação com cálcio e calcitriol, 4 meses após a cirurgia, está relacionada com a prevenção do *hungry bone syndrome*, cuja hipocalcemia associada pode persistir durante vários meses¹⁰. O doente do caso clínico apresentava osteoporose (rádio – *T-score* – 4 DP; colo do fémur – *T-score* – 3,1 DP; coluna lombar – *T-score* – 2,8 DP) no contexto do hiperparatiroidismo primário e o *hungry bone syndrome* está descrito em 25-90% dos doentes com doença óssea prévia relacionada com o hiperparatiroidismo primário, contra 0-6% dos doentes sem patologia óssea associada¹⁰. Também os níveis de PTH e calcemia pré-operatórios muito elevados (1.882,4 pg/mL e 12,5 mg/dL respetivamente) são fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia, pelo que está indicada a suplementação¹⁰.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

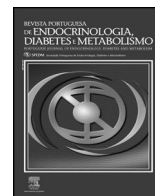
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Anexo 1. Molecular basis of primary hyperparathyroidism

Doença	Transmissão	Gene	Localização cromossômica	Hiperparatiroidismo	Tumores associados
MEN 1	AD	MEN 1	11q13	Alta penetrância (~90%) Poliglandular	Hipofisários Pâncreas endócrino Córtex suprarrenal Carcinoides
MEN 1 – variante	AD	CDKN1B/p27	12p12-13	Poliglandular	Hipofisários
MEN 2A	AD	RET	10q21	Baixa penetrância (~20%) Poliglandular/adenoma	Carcinoma medular da tireoide
HPT-JT	AD	HRPT2- parafibromina	1q21-q32	Tumores paratiroideus quísticos, 15% de risco de carcinoma	Feocromocitomas Tumores maxilares Tumores renais
FIHPT	AD	HRPT2- parafibromina	1q21-q32	Adenoma/poliglandular	-
	AD	11q13	11q13	Adenoma/poliglandular	
	AD	MEN 1	2p13,3-14	Adenoma/poliglandular	
		?			
ADMH	AD	CASR	3q13-21	Poliglandular/adenoma	-
NSHPT	AR/AD	CASR	3q13-21	Hiperplasia marcada	-

Bibliografia

1. Abboud B, Sleilaty G, Mansour E, Ghoul RE, Tohme C, Noun R, et al. Prevalence and risk factors for primary hyperparathyroidism in hyperthyroid patients. *Head Neck*. 2006;28:420–6.
2. Dell'Erba L, Baldari S, Borsato N, Bruno G, Caloa-Gabrieli G, Carletto M, et al. Retrospective analysis of the association of nodular goiter with primary and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:429–34.
3. Wood EH. A case of hyperparathyroidism associated with hyperthyroidism. *Can Med Assoc J*. 1934;11:418–9.
4. Haipeng X, Binjie Y, Shenming W, Guorui C. Concomitant Graves' disease and primary hyperparathyroidism: The first case report in mainland of China and literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(6):939–41.
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335–9.
6. Montenegro FLM. Thyroid disease in patients with hyperparathyroidism. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2009;38(4):220–2.
7. Spanheimer PM, Weigel RJ. Management of patients with primary hyperparathyroidism and concurrent thyroid disease: An evolving field. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1428–9.
8. Bolko P, Jaskuta M, Wásko R, Bednarek J, Sowinski J. A rare coexistence of primary hyperparathyroidism and hyperthyroidism due to toxic nodular goiter—a case report. *Pol Arch Med Wewn*. 2003;109(2):165–9.
9. Björklund P, Starker LF, Fonseca AL, Carling T. Molecular basis of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2010;2(2):63–70.
10. Witteveen JE, Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Hungry bone syndrome: Still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: A systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:R45–53.



Caso clínico

Rara localización de tumor pardo en insuficiencia renal crónica. Reporte de un caso pediátrico y actualización



Juan Miguel Alemán-Iñiguez^{a,b,*}, Franklin Mora-Bravo^{b,c,d} y Christian Bravo-Aguilar^{b,e}

^a Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador

^b Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

^c Servicio de Nefrología, Hospital José Carrasco Arteaga, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

^d Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador

^e Servicio de Traumatología, Hospital José Carrasco Arteaga, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2015

Aceptado el 3 de abril de 2016

Palabras clave:

Pardo

Tumor

Hiperparatiroidismo

Insuficiencia renal crónica

R E S U M E N

El tumor pardo es una rara consecuencia del hiperparatiroidismo, que resulta por alteración en el remodelamiento óseo y del metabolismo fosfocálcico óseo, produciendo en primer lugar una osteítis fibrosa y finalmente consolidándose en forma semejante a una neoplasia que por sus características microscópicas toma la denominación de tumor pardo. A continuación presentamos una condición atípica en la literatura médica de una particular presentación de tumor pardo en un paciente pediátrico relacionado con el hiperparatiroidismo secundario en una localización poco frecuente que por este hecho y otros lo convierte en un reto diagnóstico.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Rare brown tumor location in chronic renal failure. Pediatric case report and literature current

A B S T R A C T

Brown tumor is a rare result of hyperparathyroidism, its cause is the impaired bone remodeling and of calcium-phosphate bone metabolism, producing first a fibrous osteitis and finally consolidating like a neoplasm for its microscopic features takes the name brown tumor. Below is an unusual condition in the medical literature of a particular presentation of brown tumor in a pediatric patient related to secondary hyperparathyroidism in an uncommon location that this and other features makes it a diagnostic challenge.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Brown

Tumor

Hyperparathyroidism

Chronic renal failure

Introducción

El tumor pardo fue considerado como una forma de osteítis fibrosa quística (OFQ) desde 1950, fecha en la que se describió por primera vez este término para generalizar todo daño óseo producto del hiperparatiroidismo (HPT), sin importar la gravedad que tuviera la lesión. Tras el advenimiento de la tomografía computarizada (TC)

ósea y el avance en la microscopia se evidenció una lesión ósea circunscrita con depósitos de hemosiderina de un característico color parduzco, presentes en casos de dolor óseo crónico y poco comunes, tomando el nombre de tumor pardo óseo. Esta entidad posee una clínica, imagenología e histopatología particular distintas al resto de las lesiones óseas por HPT o de las lesiones de osteodistrofia renal; el reemplazo de tejido óseo por fibroso y proliferación de células multinucleadas originan este tumor y está relacionado fuertemente con el HPT primario y muy rara vez con el secundario por enfermedad renal crónica (ERC); el diagnóstico se fundamenta en comprobar una lesión ósea de características anatomopatológicas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmig.18@hotmail.com (J.M. Alemán-Iñiguez).

singulares como lo es encontrar células gigantes multinucleadas en un tejido óseo específico¹. El caso fue investigado en el Hospital José Carrasco Arteaga con un seguimiento de 6 meses. Se trata de un paciente masculino, procedente de la localidad de Celica, en la provincia de Loja en Ecuador; con antecedentes de insuficiencia renal crónica; el cuadro comenzó con dolor crónico a nivel de rodilla derecha. Al inició se realizó estudios de imagen con el fin de descartar procesos traumáticos y malignos, después de llevar a cabo estudios minuciosos de patología se evidenció el tumor pardo de características propias, iniciándose el tratamiento contra HPT a través de pulsos intravenosos de calcitriol. A continuación se describe cómo una enfermedad ósea tumoral benigna dependiente de los niveles de la paratohormona (PTH) se comporta de diferente manera a los casos reportados en la literatura médica, convirtiéndose en un caso atípico y por ende en un reto diagnóstico.

Presentación del caso

Paciente de 13 años, 10 meses, con antecedentes patológicos personales de: insuficiencia renal crónica estadio 4 (diagnosticada hace un año, sin etiología) y como consecuencia de esto HPT secundario que provoca una enfermedad ósea hiperremodelante y retraso de crecimiento simétrico, pues su edad ósea fue de 7 años según cariógrama (enanismo simétrico), el paciente está en tratamiento a base de eritropoyetina y calcitriol; refiere que hace 2 meses, y sin causa aparente, presenta dolor en articulación de rodilla izquierda, de moderada intensidad, de tipo gradual, después de actividad física, con predominio durante la noche; el dolor remite hasta que aproximadamente hace 3 días de su ingreso se exacerba con dolor en la misma zona anatómica, posterior a caída de propia altura, con impacto frontal en rodilla presentando eritema, sin limitación funcional. El dolor cede 2 días previos a su ingreso sin medidas farmacológicas; el paciente acude a consulta externa y ante hallazgos radiológicos de masa ocupante e infiltrante a nivel epifisiario distal de fémur izquierdo, se decide el ingreso.

En el examen físico se evidenció signos vitales dentro de parámetros normales y en la antropometría signos de estado pontoestatural de baja talla y peso severos, y emaciación severa (peso de 20 kg, talla de 119 cm, perímetro cefálico de 54 cm, perímetro braquial de 15,5 cm e índice de masa corporal de 14,1 kg/m²), en el examen de genitales se observó hipogonadismo con estadio I de Tanner de órganos sexuales externos. Además se encontró palidez generalizada en piel y mucosas; durante el examen de extremidades se apreció escasa masa muscular, deformidad angular a nivel de rodillas, miembros inferiores en posición de genu-valgo, simétricos, tono muscular conservado y arcos completos de movimientos. Finalmente en el examen neurológico se registró presencia de signos de neuropatía periférica, producto de su estado de HPT.

Se practicaron exámenes complementarios, encontrándose anemia microcítica e hipocrómica leve propia de su enfermedad de base (hemoglobina de 11,2 g/dl, hematocrito de 34,4%, volumen corpuscular medio de 69,8 fl, concentración media de hemoglobina de 22,7 pg y concentración corpuscular media de hemoglobina de 32,6 g/dl); en la bioquímica sanguínea se encontraron alteraciones como hipocalcemia (6,94 mg/dl), hiperfosfatemia (6,30 mg/dl), la vitamina D en niveles séricos bajos (18 ng/dl) y dislipidemia (triglicéridos 247 mg/dl, colesterol 187 mg/dl, HDL de 66 mg/dl y LDL de 114 mg/dl).

En la función renal se denota una franca elevación de azoados con valores 3 veces mayores que los rangos normales (urea de 125 mg/dl y creatinina de 4,64 mg/dl) y con aclaramiento de creatinina en 23 ml/min/1,73 m², que representa un estadio funcional de ERC 4, que indica un daño renal severo.

En el examen de marcadores tumorales el único elevado fue la fosfatasa alcalina con valores de 1.110 U/l.

El examen de orina fue negativo para infección, sin embargo existió microalbuminuria (120,5 mg); asimismo se midió la creatinina en 24 h sin alteración y proteínas en 24 h con valores incrementados el doble sobre el valor normal (268,4 mg/l).

Finalmente en el eje hormonal completo se evidenció: HPT severo (621 pg/dl), dosificación de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (somatomedina C) con valores de un niño de 10 años (231 ng/ml); el resto de los valores hormonales respetaban los rangos normales.

Cabe destacar que en el resto de hemograma, coagulograma, proteinograma, ionograma, función hepática, pruebas inmunológicas (anticuepos anticentrómero y antinucleares), serología de pruebas infecciosas (VIH, VDRL y hepatitis A, B y C), electroforesis de proteínas y cuantificación de proteína de Bence-Jones (para descartar mieloma múltiple), no hubo alteraciones.

Se practicaron exámenes de imagen, tales como radiografía de 2 posiciones anteroposterior y lateral de rodilla en donde se evidenció una fractura incompleta en la zona de epífisis distal de fémur izquierdo, con imagen radioopaca infiltrante en la misma localización que da la apariencia de una fractura patológica; se procedió a realizar un TC en la misma localización donde se registra presencia de una lesión sólida osteolítica que mide 40 × 33 mm que altera la morfología de la epífisis distal del fémur, mientras que el cartílago de crecimiento parecía respetado, además se observó mineralización ósea disminuida y marcado edema de tejidos blandos; estos hallazgos estaban relacionados con probable lesión ocupante neoplásica. El siguiente estudio que se utilizó fue la resonancia magnética nuclear de rodilla que reportó presencia de un proceso ocupante heterogéneo irregular metafisiario con compromiso de porción ósea y de la cortical con epicentro en la porción metafisiaria femoral distal, que mide 35 × 33 mm, y con la presencia de líquido perilesional. El resto de los componentes de la articulación de la rodilla estaban normales; se completó el estudio imagenológico con el empleo de la gammagrafía ósea en fase tardía con ^{99m}Tc metaestable, se evidenció captación homogénea de platinos de crecimiento y cartílagos costales, que se muestran sin alteraciones, existió captación homogénea en platinos de crecimiento de rodilla izquierda. Por lo tanto todos los estudios de imagen se caracterizaron por identificar una única lesión ósea circunscrita de características neoplásica y ocupante (figs. 1 y 2).

Se completaron los estudios de imagen siguiendo protocolo para buscar neoplasias en otros sitios, con serie metastásica ósea que evidenciaba lesión de características quísticas a nivel de calota, sin mostrar otra alteración en imágenes de tórax, ni abdomen, ni de pelvis, ni en extremidades.

Se realizó estudio de la glándula tiroidea y paratiroides con ecografía donde se identifica una glándula de forma, tamaño y ecogenicidad normal. Sus bordes estaban regulares, sin lesiones focales con adecuada captación de flujos al doppler; el lóbulo derecho con un volumen de 1,14 cc y el lóbulo izquierdo con un volumen de 0,98 cc; mientras que el mismo tenía 2,2 mm de diámetro anteroposterior. Se procedió a la realización de gammagrafía de paratiroides con imágenes estáticas en proyección anterior sobre cuello a los 20, 60 y 120 min. En las imágenes a los 20 min que corresponde a la fase tiroidea se apreció captación en tiroides. En las imágenes a los 60 y 120 min no se observa retención del radiotrazador que indique enfermedad. Se realizó además rastreo corporal total con ^{99m}Tc-sestamibi en busca de posible enfermedad en donde se observa mayor captación en tercio inferior de fémur izquierdo. En conclusión, el estudio fue negativo para adenoma, hiperplasia y/o ectopia de paratiroides.

Finalmente en el estudio ecográfico de los riñones se apreció parénquima hiperecoico, heterogéneo, alteración de la diferenciación corticomedular; el riñón derecho mide 64 × 23 × 26 mm, y el izquierdo 69 × 40 × 37 mm. La vejiga se apreciaba con discreta

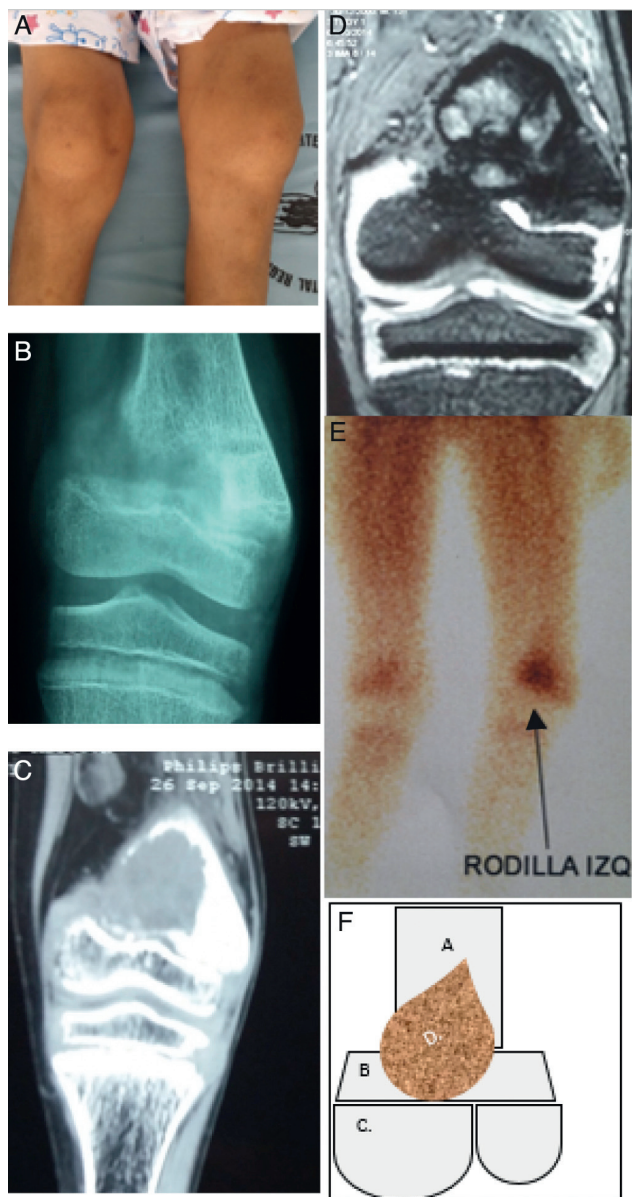


Figura 1. Descripción de la lesión ósea de tumor pardo en el paciente. 1A: En el examen físico se evidenció genu-valgus marcado en miembro inferior izquierdo, con limitación funcional y edema leve. 1B: Radiografía anteroposterior de rodilla izquierda, donde se denota fractura incompleta en metáfisis de fémur izquierdo. 1C: TC en misma zona anatómica donde se evidencia disminución de densidad ósea a nivel de metáfisis femoral y lesión con apariencia de masa infiltrante. 1D: Resonancia magnética nuclear en misma zona anatómica donde se denota masa infiltrante que se localiza en metáfisis femoral y no compromete otras estructuras. 1E: Estudio de gammagrafía ósea donde se muestra captación de radiofármaco en metáfisis distal de fémur izquierdo. 1F: Esquema donde se describe como: A. Epífisis distal de fémur, B. Metáfisis femoral y cartílago fisiario, C. Superficies articulares distales de fémur y D. Tumor pardo localizado en metáfisis distal que respeta componente articular del fémur y tejidos blandos y sin embargo compromete cartílago fisiario. (Elaborado por: Juan Miguel Alemán I. Tomado de: Centro de imágenes del Hospital José Carrasco Arteaga).

irregularidad hacia el piso vesical con un volumen premicción de 109 cc³ y volumen posmicción de 35,9 cc.

Con todos los resultados se decidió realizar biopsia (fig. 3) de la lesión empleando el procedimiento y aguja fina de Jamshidy; en la intervención se obtuvieron 2 fragmentos de tejido óseo, identificados macroscópicamente como: a. fragmento de tejido de color pardo que mide 0,4 × 0,2 cm y b. fragmento de tejido de color blanquecino, de consistencia dura que mide 0,4 × 0,2 cm; se procedió a

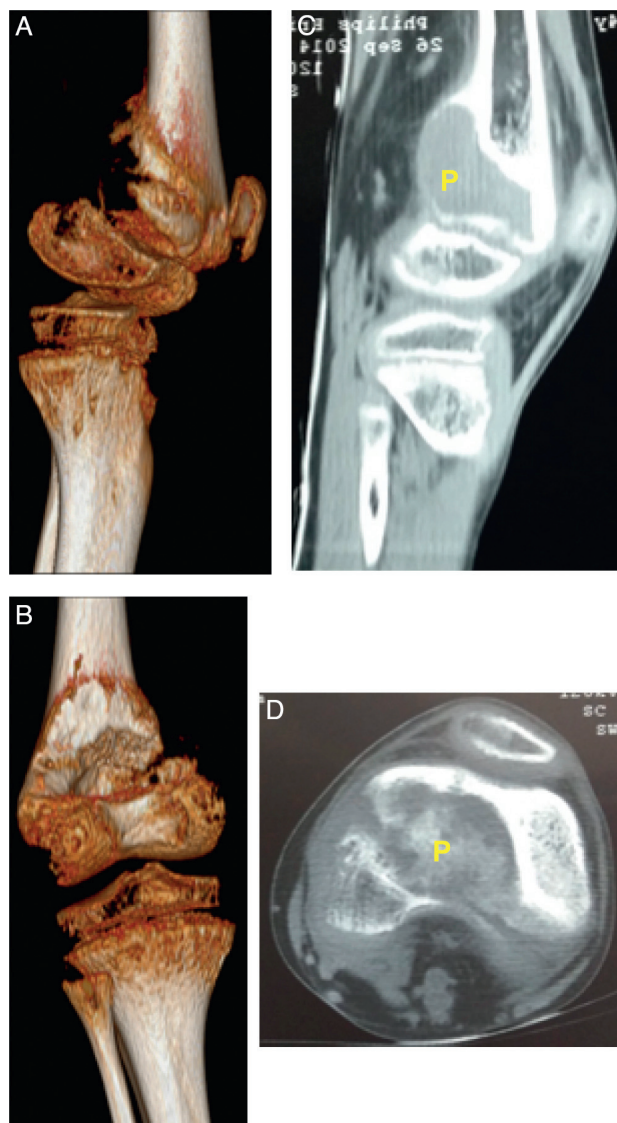


Figura 2. Descripción de la lesión ósea de tumor pardo en el paciente. 2A: Visión tomográfica en 3 dimensiones, vista lateral de epífisis distal de fémur izquierda. 2B: TC de fémur izquierdo vista sagital, se identifica como P, tumor pardo. 2C: Visión tomográfica en 3 dimensiones, vista posterior de epífisis distal de fémur izquierda. 2D: TC de fémur izquierdo vista coronal, se identifica como P al tumor pardo.

realizar decalcificación de las muestras y tras el procesamiento se halló en los tejidos zonas de fibrosis, espículas óseas, células gigantes y estromales, escasos osteoblastos y zonas hemorrágicas. En el estudio del tejido blando se observó fibrina, eritrocitos y escasas células gigantes multinodulares. Ante estos hallazgos se concluyó con el diagnóstico anatomopatológico de tumor óseo pardo y de una avanzada OFQ (fig. 4)

Los criterios usados en el diagnóstico del caso fueron los planteados para diferenciar el tumor pardo causado por HPT primario del secundario, además para distinguirlo de otras lesiones por osteodistrofia renal tales como la OFQ.

- Presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de la 1,25 (OH) 2D: demuestra que es un HPT secundario según criterios de K/DOQI y KDIGO^{2,3}.
- Patología: Presencia de células gigantes multinucleadas: comprueba que existe presencia de tumor pardo y no solo de una OFQ, además descarta osteosarcoma y osteocondroma como neoplasias más frecuentes localizadas en esa zona⁴.

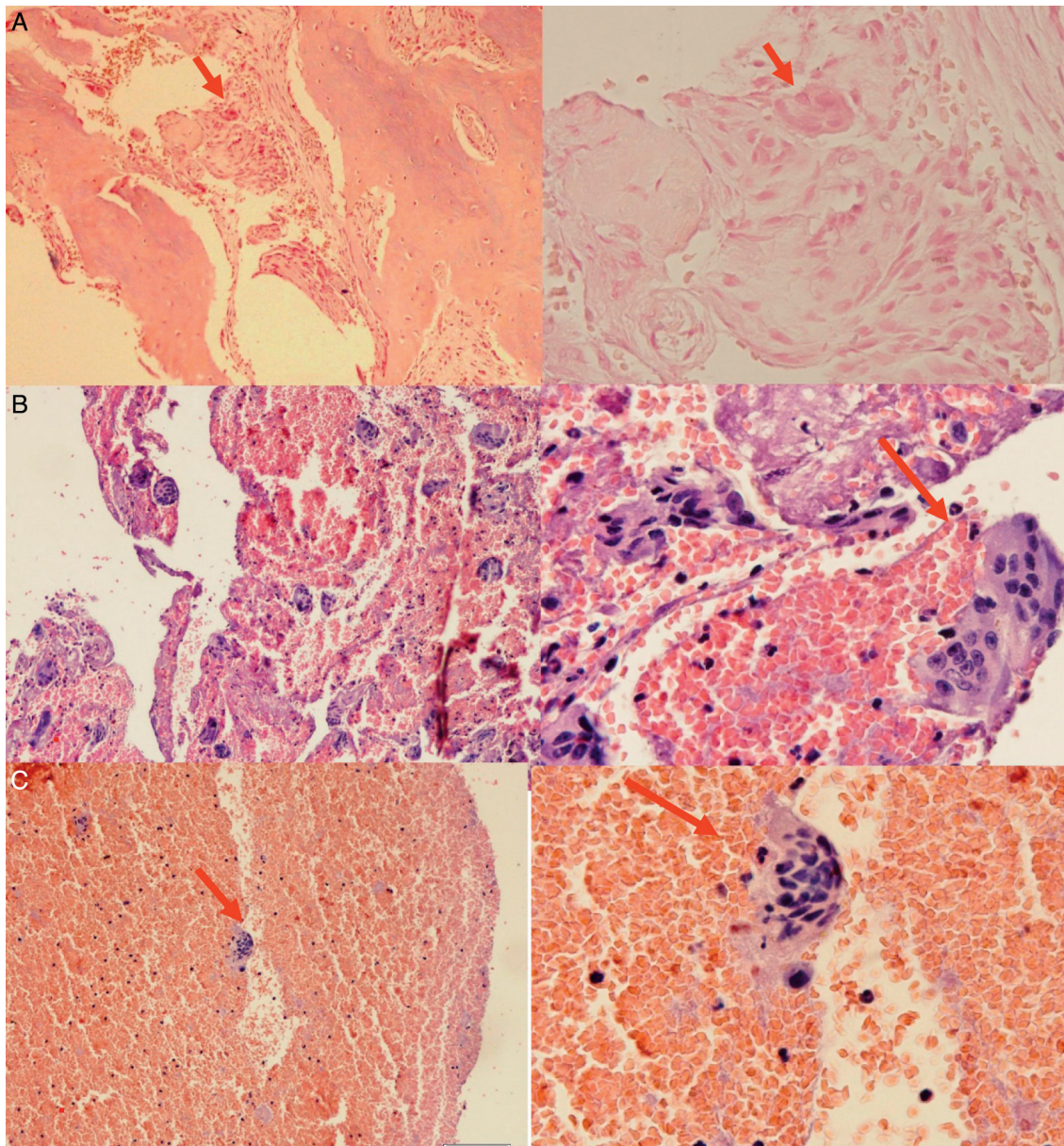


Figura 3. Hallazgos histológicos de la muestra tomada durante la biopsia. 3A: Muestra histológica procesada donde se evidencia célula gigante multinucleada. 3B: Muestra histológica procesada que denota gran cantidad de células multinucleadas. 3C: Identificación precisa de la célula gigante multinucleada, característica del tumor pardo óseo. (Elaborado por autores. Tomado de: Centro de Patología del Hospital José Carrasco Arteaga).

- Normalidad imagenológica en glándula tiroides y paratiroides: sin alteración en gammagrafía de paratiroides, como prueba de oro diagnóstica de enfermedad en paratiroides⁵.
- Clínico y bioquímico: para diferenciar de la enfermedad ósea de bajo remodelamiento: El paciente no tiene antecedentes de toma prolongada de corticoides ni signos de baja densidad mineral ósea, sus valores de PTH son mantenidos y mayores de 120 pg/l y no tiene historia de probable exposición aluminica prolongada^{2,3}.

Diagnósticos diferenciales: se realizaron de acuerdo a la frecuencia en la localización en fémur.

- Tumores primarios óseos malignos: osteosarcoma, condrosarcoma, tumor de Edwing.
- Tumores primarios óseos benignos: quiste aneurismático óseo.
- Otros tumores sistémicos: mieloma múltiple, plasmocitoma óseo solitario, histiocitosis X o granuloma de células gigantes (enfermedad de Langerhans), displasia fibrosa poliostótica

- Infecciosas: osteomielitis multifocal.
- Alteraciones producto del HPT y osteodistrofia renal: OFQ (enfermedad renal ósea de alto remodelado), osteomalacia y raquitismo (enfermedad renal de bajo remodelado).
- El plan terapéutico elegido para tratar este caso fue en primer lugar corregir el HPT secundario con medidas farmacológicas. Una vez corregido el HPT se procederá a colocación de prótesis e injerto óseo en zona afectada con consiguiente estabilización. De igual manera se planteó el inicio de hemodiálisis para mejorar los valores de la PTH producto de su ERC.

Discusión

Los pacientes con ERC desarrollan HPT secundario debido principalmente a la hipocalcemia que a su vez es consecuencia de la disminución de la síntesis de la vitamina D y esto va a provocar un efecto directo al tejido óseo, entidad que se conoce como osteodistrofia renal. Se describen 2 tipos de enfermedad ósea renal producto

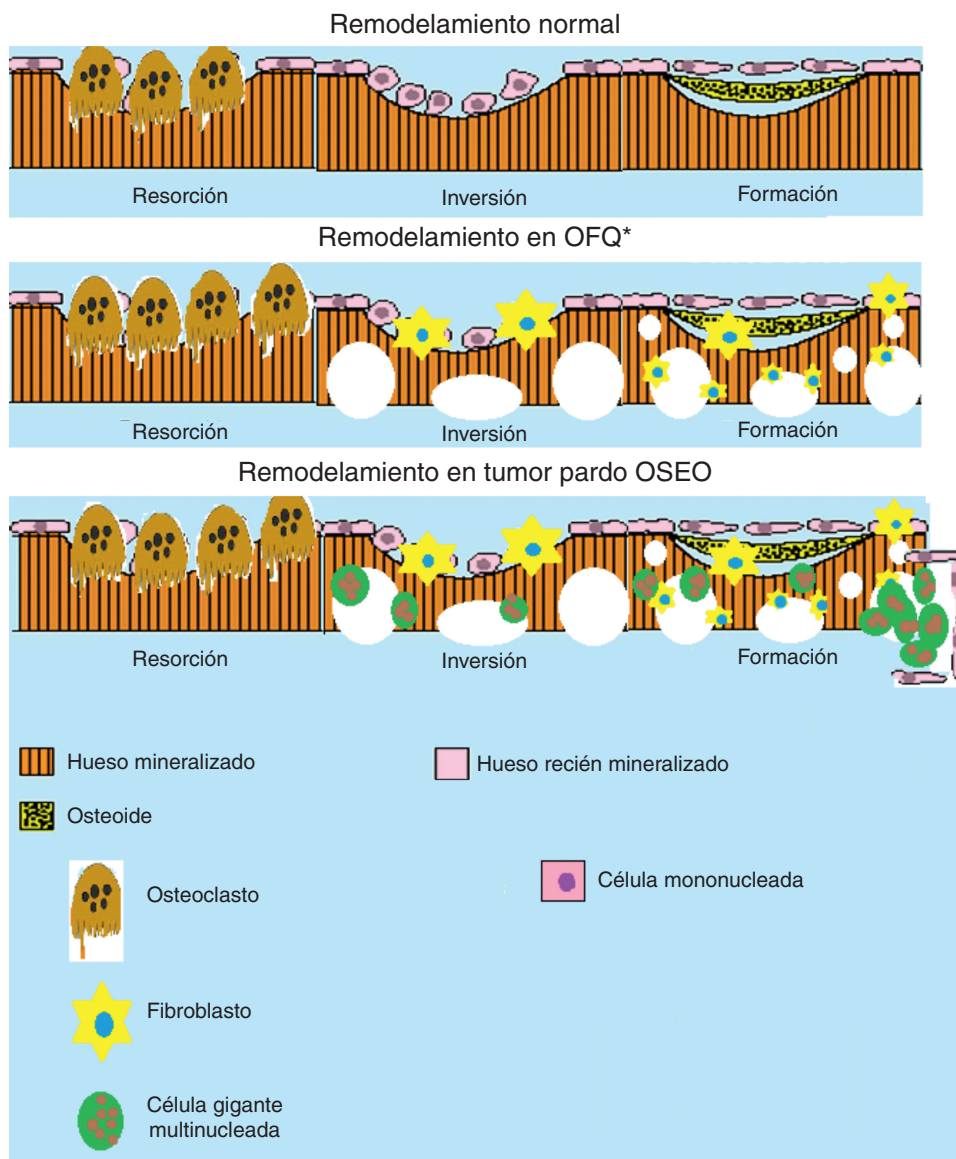


Figura 4. Esquema del remodelamiento óseo en la osteítis fibrosa quística (OFQ) y en la formación del tumor pardo. Se puede apreciar que durante el remodelamiento óseo en OFQ existe gran actividad osteoclástica dando aspecto quístico del hueso, la pérdida mineral ósea trae consigo la activación de los fibroblastos que crean fibrosis en los lugares de pérdida ósea. En cambio en la formación de tumor pardo se añade la presencia de células multinucleadas gigantes y los fibroblastos que crean la apariencia de un pseudotumor óseo. (Elaborado por: Juan Miguel Alemán I. Tomado de: Rosenberg et al.⁴).

del HPT, uno es la enfermedad del hueso de alto remodelado, llamado osteítis fibrosa; la otra es la de bajo remodelado representada por la osteomalacia que se caracteriza por defecto de la calcificación y a menudo se complica con la deficiencia de vitamina D y con la acumulación de aluminio. En este artículo discutimos una complicación de la enfermedad ósea renal de alto remodelamiento, como es el tumor pardo⁶.

Epidemiología

Los tumores pardos están presentes en el 3-4% de los pacientes con HPT primario, convirtiéndose esta población en la más frecuentemente afectada; el 1,5-1,7% de los pacientes con HPT secundario desarrolla tumores pardos⁷. Este hecho no se relaciona con que alrededor de la mitad de los pacientes con ERC puede desarrollar OFQ debido a HPT secundario⁷.

Cabe destacar que la tendencia de pacientes con tumor pardo por HPT secundario a ERC está en aumento por los aspectos de mayor supervivencia logrados con la hemodiálisis⁸. En cuanto a la

presencia de tumores pardos en edades pediátricas y aún más cuando se relacionan con ERC, casi no se encuentran documentados y los pocos casos se refieren a niños afectados por HPT primario; por este motivo llama la atención la evolución de ERC del caso descrito para que produzca una enfermedad renal ósea agresiva.

Fisiopatología

Raras veces el tumor pardo es producto del HPT secundario a insuficiencia renal, sin embargo es consecuencia de un proceso que empieza con el daño de la función exocrina del riñón, más específicamente del aparato yuxtaglomerular encargado entre otras funciones de la síntesis de la 25-dihidroxitamina D. Esto se traduce en la disminución de la absorción renal e intestinal de calcio, provocando la disminución sérica de calcio, y es entonces cuando ocurren varios eventos compensadores; uno de ellos es el aumento de fosfatos en suero y la disminución en huesos (produciendo desmineralización ósea) y otra situación es la hiperestimulación de hormona paratiroidea que tratará de compensar el déficit de

calcio en suero, obteniéndolo de los depósitos en el tejido óseo, aumentando la desmineralización ósea. A nivel de huesos se produce mecanismo de reemplazo de tejido óseo mineral por fibrosis, dando lugar a las lesiones de OFQ, y cuando empieza la proliferación de células polinucleares gigantes, las lesiones toman el aspecto y densidad de una neoplasia, estableciéndose el tumor óseo pardo⁹.

El mecanismo óseo local obedece a la acción directa de la PTH y de producción local de factor α de necrosis tumoral y la interleucina 1 (IL-1) por los monocitos que inducen a la proliferación y diferenciación de células de la médula ósea en osteoblastos; estos últimos estimulan la producción de IL-6 e IL-11 por macrófagos que a su vez inducen la migración y la diferenciación de los monocitos en osteoclastos, y de este modo aumentan la actividad de resorción ósea y reducen la densidad mineral; ante la pérdida de sustancia inorgánica del hueso esta es reemplazada por tejidos fibroso y matriz extracelular¹.

Mientras tanto las células de las glándulas paratiroides comienzan a proliferar en respuesta al déficit de calcio, dando lugar primero a una hiperplasia del tejido de tipo difuso, más tarde a un tipo nodular (a este último se lo conoce como «tejido rebelde» ya que aparece en la insuficiencia renal terminal) y aquí es cuando se vuelve resistente a los tratamientos médicos convencionales tales como aglutinantes de fosfato y suplementos de vitamina D activa; el crecimiento de la glándula acelera el cambio del patrón de hiperplasia difusa al de tipo nodular. En este proceso, las células se vuelven resistentes a la captación de vitamina D, por lo tanto no se da el mecanismo de regulación de la secreción de la PTH. Muchos estudios experimentales han revelado como causas la baja regulación de receptor de la vitamina D, receptor sensible al calcio y el receptor retinoide X en células de glándula¹⁰. Mencionar que en el caso reportado los valores de PTH tuvieron mínimo descenso con el tratamiento farmacológico por lo tanto se relacionó con una enfermedad ósea renal complicada, se infiere que la hiperplasia en la glándula paratiroides ha alcanzado su modalidad nodular.

Cuadro clínico

El cuadro clínico que se relaciona con el tumor pardo es variable y pasa inadvertido por el propio paciente; además pueden presentarse un sinnúmero de síndromes que se relacionen con la localización. Por citar un ejemplo, si el tumor se localiza en columna vertebral puede provocar un síndrome medular o de compresión radicular¹¹; si se ubicara en base del cráneo podría causar oftalmoplejía⁷; o si se ubicara en maxilar o mandíbula se presenta como una masa creciente que deforma estructuras¹²; y cuando se ubica en extremidades puede relacionarse con dolor crónico que no cede con medidas farmacológicas, que tiene periodos de renitencia, se puede acompañar de prurito y dolor nocturno; en otros casos comienza con fracturas patológicas¹³. Por esta circunstancia el diagnóstico diferencial con tumores malignos siempre debe estar presente. El paciente que se documenta en este artículo cumple con criterios clínicos con dolor crónico desencadenado por un trauma, poco específico que no imposibilita la funcionalidad; sin embargo, fue notoria la deformidad angular pues la pierna estaba en genu-valgo.

Patología estructural

Los tumores pardos son lesiones ocupantes sin embargo no son neoplasias verdaderas, se comportan como tumores malignos por su capacidad osteolítica (mediada por los osteoclastos), y de hecho ese es el primer diagnóstico diferencial⁴.

La denominación de tumor pardo proviene de la evidencia de microhemorragias que conduce al depósito de hemosiderina, dando aquel característico color marrón rojizo^{4,12}. Los tumores

pardos atacan la región cortical de los huesos mayoritariamente, ya que aquí se produce la actividad osteoclástica⁵.

La localización del tumor pardo aún es un tema muy controvertido; los lugares son inespecíficos y no existe patrón sugestivo de que el tejido óseo sea el más afectado; sin embargo, el mayor número de casos se reportan en hueso maxilar y mandíbula⁵, en especial si se trata de HPT primario; si se habla de HPT secundario no se respeta ningún patrón frecuente de lesiones, y aquí las lesiones pueden ir a lugares tan raros como la columna vertebral¹¹ o hueso esfenoides⁷ y tan inusuales que llegan a afectar el cartílago cricoides¹⁴; si hablamos de extremidades sobre todo tienden a hallarse en falanges de las manos. El caso tiene una presentación atípica infrecuente en casos reportados en la revisión en la literatura; cuando se refiere a neoplasias en fémur la posibilidad de osteosarcoma siempre estará latente, o de un plasmocitoma óseo solitario, y cuando ocurre esta coincidencia anatómica es mandatorio la biopsia de manera urgente para realizar un correcto diagnóstico etiológico.

Imagenología

Los hallazgos radiográficos del tumor pardo pueden incluir osteoporosis generalizada, resorción ósea cortical subperióstica y cambios quísticos; además pueden estar presentes con menor frecuencia esclerosis ósea y calcificación extraesquelética. Mientras que las características radiológicas en la OFQ por sí sola se asocia con: la desmineralización, pérdida de la lámina dura y el patrón trabecular con una apariencia de «vidrio esmerilado»¹³. En el caso se realizaron radiografías, tomografía, resonancia y finalmente la gammagrafía ósea en fase tardía, teniendo como común denominador la lesión subperióstica pero que se limitaba al hueso y no lesionaba tejidos blandos ni cartílago fisiario ni elementos de la articulación como dato importante para diferenciarlo del osteosarcoma.

Historia natural

La posibilidad de coexistencia de tumor pardo con la ERC depende proporcionalmente de los valores de la PTH, por lo tanto es en los estadios terminales de la ERC, es decir 4 y 5 con valores de PTH mayores a 120 pg/ml (como valor de cohorte), donde se presenta con mayor frecuencia; y aún más la tendencia a aumentar en pacientes con ERC terminal con mayor supervivencia lograda por la hemodiálisis. Al hablar de tumor pardo nos referimos a una complicación última de una osteodistrofia renal de alto remodelamiento, por lo tanto la mayoría de los casos producen fracturas patológicas que pueden evolucionar a cuadros agresivos, alterando totalmente la anatomía ósea en una ubicación específica¹³.

Tratamiento

El tratamiento del tumor pardo por HPT secundario a ERC tiene que ser valorado en etapas. Por ser un tumor dependiente de los valores de la hormona paratiroidea, solo se resolverá con el control de la PTH, y en este ámbito se propone un manejo de tipo farmacológico y otro invasivo quirúrgico; el primero a través del calcitriol y el segundo mediante la paratiroidectomía. La discusión es aún controvertida acerca del beneficio de cada uno, sin embargo en un estudio realizado en Italia que compara estos 2 tratamientos en pacientes con HPT secundario a ERC con la curva sigmoide entre la concentración de calcio extracelular y los niveles de PTH en plasma en el HPT en la que esta última se desplaza hacia la derecha y arriba, se vio que la terapia con calcitriol tiene efectos claros en convertir una curva con tendencia hacia arriba y a la derecha en una curva hacia abajo y a la izquierda, resultados no tan alentadores con la paratiroidectomía; tal vez la causa se encuentre en el hecho de

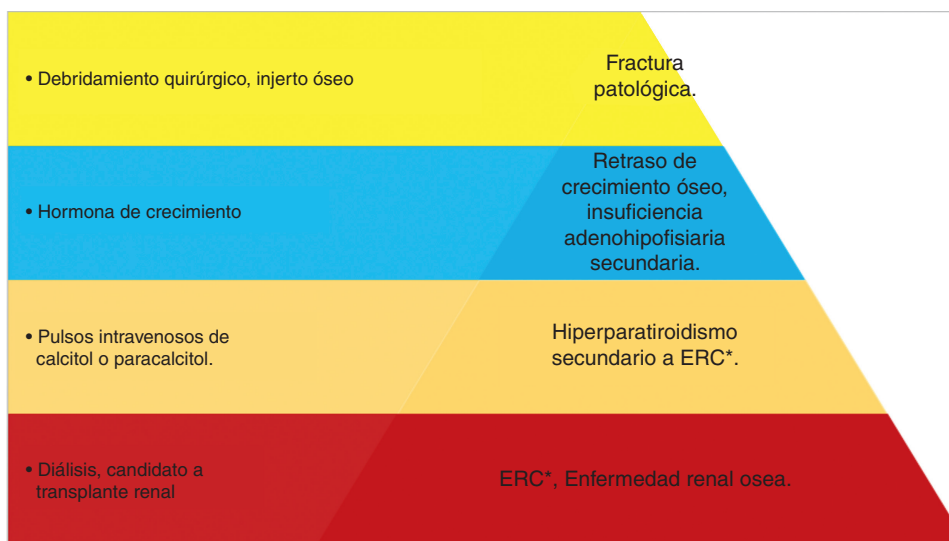


Figura 5. Jerarquización en el manejo del tumor pardo en paciente pediátrico. Esquema de manejo terapéutico del paciente en donde se jerarquizan los problemas; se observa que la base del tratamiento es el control de la enfermedad renal crónica con la diálisis y el trasplante renal; y el puntal del tratamiento será la colocación del injerto óseo. (Elaborado por: Juan Miguel Alemán I. Tomado de: Rosenberg et al.⁴).

que en la ERC las células de las glándulas paratiroides aumentan su sensibilidad funcional y de que no depende del volumen ni de la masa de la glándula para producir la alteración, por lo tanto es más importante corregir la funcionalidad antes que el aspecto de la hiperplasia del tejido¹⁵. El pronóstico empeora en ERC terminal de larga evolución cuando la hiperplasia de la glándula paratiroides es de tipo nodular, haciendo que sea un blanco farmacológico y quirúrgico «rebelde»; desde 2010 se han diseñado trabajos con terapia genética, con el objetivo de actuar en los genes que codifican las proteínas que sintetizan la PTH, en modelos de experimentación desarrollados en adenovirus¹⁶.

Mencionar que la paratiroidectomía en casos de tumor pardo y OFQ por HPT primario tiene un buen pronóstico y reduce la posibilidad de recaídas, sin embargo en HPT secundario no obedece a la misma fisiopatología y la paratiroidectomía no logra el mismo efecto que en el HPT primario¹⁷.

Se ha observado que farmacológicamente altas dosis de vitamina D activa administrada por vía oral puede producir una pequeña regresión de la hiperplasia nodular a difusa en pacientes con HPT avanzado. Sin embargo la mejor terapéutica es el trasplante renal ya que puede restaurar expresiones de los genes que codifican los receptores de vitamina D y sensibles al calcio en las células de una glándula paratiroides con hiperplasia de tipo difuso. En conclusión, es importante tratar el HPT cuando la proliferación de las células de la glándula paratiroides está en la etapa reversible de la hiperplasia difusa (Tokumoto, et al.)¹⁰.

Otra etapa del manejo es la intervención quirúrgica ortopédica; esta se limita generalmente al tratamiento de fracturas (fig. 5). En algunos casos, las fracturas patológicas y lesiones osteolíticas por tumores pardos se pueden tratar con legrado quirúrgico, injerto de hueso o estabilización. Las fracturas incompletas tienen indicación quirúrgica profiláctica siempre y cuando se presenten en huesos que soportan gran peso, en particular del cuello femoral, y la intervención que se emplea es la fijación quirúrgica. En casos de fracturas completas desplazadas, a menudo requieren fijación quirúrgica y estabilización. En casos muy raros, donde la porosidad del hueso y la gran ocupación del tumor pardo producen fracturas patológicas junto con otras complicaciones podrían estar más allá de la reparación y requieren amputación. Dependiendo de la ubicación el tumor pardo podría convertirse en una urgencia quirúrgica, esto se puede ver en el desarrollo del tumor en las vértebras, que podría causar compresión medular con un consiguiente déficit neurológico.

El tratamiento quirúrgico en casos graves y agresivos puede requerir injerto de hueso y la construcción adicional de hueso para reparar tejido dañado^{18,19}.

Conclusiones

El tumor pardo es una complicación poco frecuente, y cuando se relaciona a la ERC indica un daño severo producto de un síndrome de HPT. Después de la revisión bibliográfica se puede decir que el caso cumple todos los criterios diagnósticos para garantizar la correcta etiología del cuadro; la peculiaridad de la localización y el inespecífico cuadro clínico tienen una correlación con el tumor pardo pues como se vio en la literatura las lesiones se restringen en las áreas subperiósticas y de la cortical del hueso sin afectar tejido blando, ni cartílago fisiario, ni elementos de la articulación, importantes datos que lo diferencian de otros tumores malignos que infiltran tejidos como lo es el osteosarcoma. Ante la presencia imagenológica de un tumor óseo el diagnóstico debe empezar por analizar las frecuencias de la localización, en el caso de las neoplasias que en primera instancia se presentan en el fémur se citan: el osteosarcoma, condrosarcoma y sarcoma de Edwing, luego le siguen granulomas de células gigantes y plasmocitoma óseo solitario; el tumor pardo es muy poco frecuente en esta localización, por esta razón el diagnóstico definitivo se concretó en la biopsia de tejido donde se corroboró la evidencia de células gigantes multinucleadas que se acompañan de una osteítis fibrosa. La presentación atípica no solo se refiere a la localización sino a la edad del paciente ya que sabiendo que el tumor pardo es una complicación de un proceso de osteodistrofia renal en el contexto de la ERC terminal, no respeta mucho el hecho; la tasa de filtrado glomerular de paciente aún no tiene criterio de hemodiálisis, pero ante la evidencia de enfermedad renal ósea grave se convierte en mandatorio para control del HPT. El paciente tiene lesiones extensas que produjeron una fractura incompleta, por lo que se debe seguir el caso en etapas donde la primera corresponde al control del HPT, a través de la terapia de calcitol y paracalcitol en pulsos venosos, luego viene el control de la ERC donde es mandatorio empezar hemodiálisis, y por último se tratará la intervención ortopédica empleando injerto óseo y estabilización. Cabe indicar que otro problema es el retraso de crecimiento por lo que el paciente es candidato para terapia de hormona de crecimiento. El pronóstico del paciente es incierto pero se debe discutir la posibilidad de trasplante renal por su edad y la

evolución temprana de la ERC terminal, de esta manera mejoraría el aspecto funcional y molecular en la fisiopatología de este caso de HPT secundario muy agresivo en edad pediátrica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

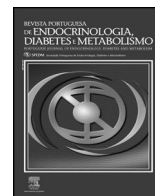
Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2755–60.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 2 Suppl 1:S1–266.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;113:S1–130.
- Rosenberg AE. Bones, joints, and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 8th ed Philadelphia, PA: Saunders; 2009. p. 1205–56.
- Hyan Lee J, Chung S, Su Kim H. Osteitis fibrosa cystica mistaken for malignant disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6:110–3.
- Ito H, Kinugasa E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and renal bone disease. *Clin Calcium.* 2004;14:720–5.
- Takeshita T, Tanaka H, Harasawa A, Kaminaga T, Imamura T, Furui S. Brown tumor of the sphenoid sinus in a patient with secondary hyperparathyroidism: CT and MR imaging findings. *Radiat Med.* 2004;22:265–8.
- Spitale LS, Piccinni DJ. Brown tumor in hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2004;61:65–9.
- Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. St. Louis (Missouri): Mosby; 2007.
- Tokumoto M, Taniguchi M, Matsuo D, Tsuruya K, Hirakata H, Iida M. Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: Vitamin D receptor, calcium sensing receptor, and cell cycle regulating factors. *Ther Apher Dial.* 2005; Suppl 1:S27–34.
- Masutani K, Katafuchi R, Uenoyama K, Saito S, Fujimi S, Hirakata H. Brown tumor of the thoracic spine in a patient on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2001;55:419–23.
- Guerrouani A, Rzin A, el Khatib KE. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome detected by aggressive generalized osteitis fibrosa cystica. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10:65–7.
- Fatma LB, Barbouch S, Fethi BH, Imen BA, Karima K, Imed H, et al. Brown tumors in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism: Report of 12 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:772–7.
- Blinder G, Hiller N, Gatt N, Matas M, Shilo S. Brown tumor in the cricoid cartilage: An unusual manifestation of primary hyperparathyroidism. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:252–3.
- Malberti F, Corradi B, Cosci P, Colecchia M, Leopardi O, Grossi L, et al. Different effects of calcitriol and parathyroidectomy on the PTH-calcium curve in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:81–7.
- Kanai G, Fukagawa M. CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder). Gene therapy for secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium.* 2010;20:1052–9.
- Di Daniele N, Condò S, Ferrannini M, Bertoli M, Rovella V, di Renzo L, et al. Brown tumour in a patient with secondary hyperparathyroidism resistant to medical therapy: a case report on successful treatment after subtotal parathyroidectomy. *Int J Endocrinol.* 2009;2009:827652.
- Verlaan L, van der Wal B, de Maat GJ, Walenkamp G, Nollen-Lopez L, van Ooij A. Primary hyperparathyroidism and pathological fractures: A review. *Acta Orthop Belg.* 2007;73:300–5.
- Khalil PN, Heining SM, Huss R, Ihrler S, Siebeck M, Hallfeldt K, et al. Natural history and surgical treatment of brown tumor lesions at various sites in refractory primary hyperparathyroidism. *Eur J Med Res.* 2007;29:222–30.



Caso clínico

Insuficiência suprarrenal primária de etiologia tuberculosa



Margarida Reis Morais*, Filipa Raposo, Marina Pinheiro, Sandrina Martins, Suzana Figueiredo e Teresa Bernardo

Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 3 de março de 2015

Aceite a 7 de abril de 2016

Palavras-chave:

Hipercalemia

Hiperpigmentação

Hiponatremia

Insuficiência suprarrenal primária

Tuberculose

R E S U M O

A insuficiência suprarrenal primária (ISR) é relativamente rara na infância e adolescência.

Apresenta-se o caso de um adolescente, com 16 anos, internado por dor abdominal, astenia, perda de peso, náuseas, vômitos ocasionais, tonturas e hiponatremia/hipercaliemia, com história de tuberculose pulmonar no pai há 15 anos. Ao exame objetivo tinha hiperpigmentação da pele e mucosas, hipotensão postural e aspeto emagrecido sem sinais de desidratação. O estudo analítico confirmou o diagnóstico de ISR. A avaliação imagiológica em conjunto com o teste tuberculínico e os testes *interferon-gamma release assay* (IGRA) sugeriram um processo crónico de origem tuberculosa.

O diagnóstico de insuficiência suprarrenal, embora relativamente simples, só é possível se o médico mantiver um elevado índice de suspeição. A tuberculose, sendo uma causa rara nos países desenvolvidos, não pode ser esquecida na população portuguesa.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Primary adrenal insufficiency of tuberculous etiology

A B S T R A C T

Primary adrenal insufficiency is rare in childhood and adolescence.

Is presented a case of a teenage boy, sixteen years old, admitted in the sequence of abdominal pain, asthenia, weight loss, nausea, occasional vomiting, dizziness and hyponatremia/hyperkalemia, with a family history of tuberculosis that affected his father 15 years ago. In the clinical examination he had mucocutaneous hyperpigmentation, postural hypotension and emaciated appearance with no signs of dehydration. Analytical study confirmed the diagnosis of primary adrenal insufficiency. Imaging evaluation and tuberculin skin test and IGRA (*interferon-gamma release assay*) suggested a chronic process of mycobacterial origin.

Diagnosis of adrenal insufficiency, although quite simple, is only possible if the physician keeps a high index of suspicion. Tuberculosis, a rare cause in developed countries, cannot be forgotten in the Portuguese population.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A insuficiência suprarrenal primária (ISR) é uma patologia rara com uma prevalência estimada de 0,93-1,40 e uma incidência de 0,047-0,062 por 10.000 habitantes, na Europa ocidental¹.

Não existem estudos significativos de prevalência na idade pediátrica e para muitos autores é uma entidade que poderá estar subdiagnosticada².

Define-se insuficiência suprarrenal (ISR) pela incapacidade da glândula em manter uma secreção hormonal adequada não só em situação basal, mas também em situações de *stress*. Quando o defeito reside na própria glândula, a ISR é classificada em primária. Se a causa for hipofisária (défice de *adrenocorticotropic hormone* [ACTH]) ou hipotalâmica (défice de *corticotropin releasing hormone*

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: margaridareismorais@sapo.pt (M. Reis Morais).

[CRH]) é designada, respetivamente, por secundária e terciária e, nestes casos, a função mineralocorticóide, principalmente dependente do sistema renina-angiotensina, está preservada. Pode ainda classificar-se em congénita ou adquirida, completa (afeta as 3 classes de esteroides suprarrenais: glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios) ou parcial, e aguda ou crónica.

Quando foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison, em 1855, a etiologia mais frequente era a tuberculose, que continua a ser uma causa relevante em países subdesenvolvidos^{1,3}. O panorama modificou-se desde então nos países desenvolvidos, sendo hoje em dia os fatores autoimunes responsáveis pela maioria dos casos depois dos 3 anos de idade. Antes dessa idade, e sobretudo no período neonatal, as causas mais frequentes são as hiperplasias suprarrenais congénitas (HSRC), as hipoplasias suprarrenais congénitas e a hemorragia suprarrenal bilateral². Num estudo realizado, entre 1981-2001, em Montreal, no Canadá, sobre a etiologia da ISRP na população pediátrica (≤ 18 anos), dos 103 doentes identificados, 72% apresentavam HSRC, 13% tinham adrenalite autoimune e os restantes 15% adrenoleucodistrofia (ALD), síndromes ou ISRP de etiologia desconhecida, não tendo sido encontrado nenhum caso de etiologia infecciosa⁴. Atualmente, a maioria dos autores utiliza a designação de doença de Addison apenas nos casos de adrenalite autoimune ou idiopática.

As HSRC são um conjunto de doenças autossómicas recessivas relacionadas com defeitos na biossíntese dos esteroides suprarrenais que se manifestam num largo espectro, desde formas graves com completa perda de função até formas moderadas com atividade enzimática parcial. Há diminuição na síntese de cortisol e, dependendo da via esteroidogénica envolvida, alteração da secreção mineralocorticóide e androgénica.

Na adrenalite autoimune há uma destruição lenta das células corticais por linfócitos citotóxicos. As glândulas suprarrenais são atroficas, mas a medula está habitualmente intacta³. Em 60% dos casos está associada a outras doenças autoimunes (síndromes poliglandulares)¹. Os anticorpos anti-suprarrenal estão presentes em 65% dos doentes no início da doença, diminuem ao longo da sua evolução e chegam mesmo a desaparecer^{3,5}. O seu papel na patogenia da doença não está totalmente esclarecido⁵.

A ALD é uma doença muito rara de transmissão ligada ao X e ocorre em 1:20.000 rapazes de raça branca^{3,6}. É uma neuropatia degenerativa desmielinizante que afeta o sistema nervoso central e os nervos periféricos. Associa-se de forma significativa a ISRP, que pode preceder o início dos sintomas neurológicos ou ser a única manifestação da doença em 15% dos casos¹. O marcador biológico é um defeito da β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa que se encontram aumentados. Esta hipótese diagnóstica tem de ser investigada em qualquer criança do sexo masculino que se apresente com ISRP idiopática⁶.

As doenças infecciosas (tuberculose, infeção fúngica, citomegalovírus...) são ainda a causa mais frequente de ISRP no mundo³. A adrenalite tuberculosa resulta da disseminação hematogénica do bacilo de Koch a partir de um foco extra-adrenal que é usualmente evidente, mas pode ser clinicamente latente⁵. A destruição da glândula suprarrenal é gradual, sendo a medula mais vezes atingida do que o córtex por razões ainda desconhecidas⁷. Na fase subaguda há um aumento bilateral das glândulas e em estádios mais avançados desenvolvem-se calcificações^{1,5}.

Em crianças gravemente doentes a ISRP por hemorragia/necrose das suprarrenais deve ser considerada, particularmente em contexto de sépsis, trauma ou coagulopatia³.

A causa da ISRP determina o tipo e grau do défice hormonal. A doença torna-se clinicamente aparente quando pelo menos 75% do tecido cortical da suprarrenal é afetado, o que ocorre na maioria das vezes de forma extremamente lenta⁵. No entanto, as manifestações clínicas podem surgir de forma abrupta se o indivíduo for

subitamente sujeito a condições adversas, podendo nesse caso resultar na morte, se não for atempadamente diagnosticada e tratada.

A inespecificidade da maioria dos sintomas e sinais frequentemente dificulta e atrasa o diagnóstico. Astenia, anorexia, emagrecimento, dor abdominal, diarreia, vômitos intermitentes, cefaleia, mialgia, hipotensão postural e palpitações são alguns dos sinais e sintomas tipicamente descritos. Alguns doentes manifestam aptência pelo sal. Na crise aguda assumem uma forma extrema, podendo existir hipotensão e sinais de desidratação desproporcionais às perdas e, inclusive, alterações do estado de consciência.

Um aspeto típico e específico da forma primária de ISR, de início insidioso, é a hiperpigmentação da pele e mucosas que, quando existe ($\geq 90\%$)⁵, é uma grande ajuda para o diagnóstico. É o único indício da doença em cerca de um terço dos doentes. É sobretudo evidente nas áreas de fricção (articulações dos dedos, pregas palmares, cotovelos, aréolas mamilares), sendo a hiperpigmentação das mucosas menos frequente. A diminuição da secreção de cortisol leva ao aumento da secreção de ACTH pela glândula hipofisária por redução do mecanismo de *feedback*. A hiperpigmentação aparece, em geral, quando a concentração de ACTH é superior a 300 pg/mL⁵ e pensa-se que reflete a hiperestimulação do recetor cutâneo da melanocortina-1 pela ACTH³. Pelo contrário, os doentes com ISR secundária têm muitas vezes pele pálida, cor de alabastro.

A secreção de androgénios pode estar aumentada nas síndromes de HSRC, apresentando o doente sinais de virilização, ou comprometida nas outras etiologias, com perda de pelo púbico e axilar, pele seca e redução da libido no sexo feminino³. O défice de deidroepiandrosterona (DHEA) é clinicamente mais evidente na mulher, uma vez que o homem tem a produção androgénica assegurada pelas gónadas.

Do ponto de vista laboratorial, o principal fator hormonal precipitante de uma ISRP aguda (crise adrenal) é o défice mineralocorticóide responsável pela hiponatremia, hipercaliemia e natriúria. O equilíbrio glicémico, relacionado com o défice de glucocorticóides, está muitas vezes alterado; a glicemia é baixa em jejum e pode haver hipoglicemia grave, sobretudo em lactentes. Nos casos de destruição aguda das suprarrenais, estas alterações podem não ter tempo de se manifestar, mas quando presentes são muito sugestivas⁵.

O diagnóstico definitivo baseia-se em doseamentos hormonais. Na presença de choque cardiovascular o tratamento não pode ser protelado. A investigação hormonal deve ser limitada à colheita de amostras para cortisol, ACTH, aldosterona, renina, sulfato de DHEA e, no recém-nascido, 17-hidroxiprogesterona. A associação de um cortisol muito baixo, inferior a 2 $\mu\text{g/mL}$ e uma ACTH muito alta, superior a 400 pg/mL, permite confirmar o diagnóstico *a posteriori*⁵. Na maioria das vezes estes resultados não são conclusivos e implicam a realização da prova de estimulação com 1-24 ACTH sintético (Synacthen®) para avaliar a integridade funcional das suprarrenais. A aldosterona baixa e a renina aumentada confirmam a insuficiência mineralocorticóide, sobretudo nas formas iniciais quando ainda não há alterações no ionograma.

O tratamento, independentemente da causa, consiste sempre na substituição da deficiência de cortisol e na substituição mineralocorticóide quando há défice de aldosterona. Em idade pediátrica, o glucocorticóide de eleição é a hidrocortisona, o princípio farmacologicamente ativo do cortisol, que, em altas doses, tem atividade glucocorticóide e mineralocorticóide. As doses são substancialmente diferentes consoante se trate de crise aguda ou de terapêutica crónica e, neste caso, necessitam de ajuste em situações de doença aguda. A fludrocortisona oral é o mineralocorticóide de substituição.

Têm sido publicados vários ensaios clínicos de substituição com DHEA em mulheres com ISR e depleção de androgénios, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida. Além dos seus



Figura 1. Aspeto emagrecido, hiperpigmentação da pele.

efeitos androgénicos, a DHEA poderá atuar como neurosteróide com possíveis efeitos no humor, capacidade de aprendizagem e bem-estar. Com base na evidência disponível, a substituição não deve ser feita por rotina em doentes com ISR⁸.

O caso descrito aponta para uma causa que, embora seja cada vez menos frequente, não deve ser esquecida na população portuguesa.

Descrição do caso

Adolescente de 16 anos, caucasiano, natural e residente no distrito de Viana do Castelo, sem antecedentes pessoais relevantes e sem medicação habitual. Filho de pais consanguíneos, primos em 4.º grau. A mãe e os 3 irmãos eram saudáveis. O pai apresentava antecedentes de tuberculose pulmonar há 15 anos, tendo cumprido terapêutica durante 6 meses. Foi nessa altura realizado rastreio familiar que terá sido negativo, não tendo havido prescrição de tuberculostáticos aos conviventes.

Ingressou no serviço de urgência por dor abdominal associada a um quadro, com 10 dias de evolução, de agravamento progressivo, caracterizado por astenia, perda de peso de 5 kg (10,6%), náuseas, vômitos ocasionais, cefaleias e tonturas em ortostatismo. Negava anorexia, febre, diarreia ou queixas urinárias.

Na admissão destacava-se um aspeto emagrecido, hiperpigmentação da pele e mucosa gengival (figs. 1 e 2), dor difusa à palpação abdominal profunda sem sinais de irritação peritoneal. Não apresentava sinais de desidratação. Tinha uma tensão arterial no percentil 7/9, frequência cardíaca 108 bpm, frequência respiratória 16 cpm, peso inferior ao percentil 5, estatura no intervalo entre os percentis 5-10 (de acordo com a estatura alvo familiar), índice de massa corporal no intervalo entre os percentis 5-10, estágio 4 de Tanner; sem outros dados relevantes ao exame objetivo.

O estudo analítico evidenciava hiponatremia (113 mmol/L), hipercaliemia (6,2 mmol/L), creatinina 0,73 mg/dL, ureia 78 mg/dL, glicemia 71 mg/dL, ALT/AST 73/50 UI/L. O exame sumário de urina era normal (densidade 1,018, pH 6,5). O sódio urinário



Figura 2. Hiperpigmentação da mucosa gengival.

estava aumentado (120 mmol/L) e a osmolalidade sérica diminuída (270 mOsm/kg de H₂O). A gasimetria de sangue venoso revelava acidose metabólica ligeira (pH 7,33, bicarbonato 21 mmol/L). O hemograma não apresentava alterações de relevo, o estudo da coagulação era normal, a proteína C reativa era 2,8 mg/dL e a velocidade de sedimentação 28 mm na 1.ª hora. A radiografia abdominal simples não mostrava alterações.

Considerando as manifestações clínicas e o resultado da avaliação analítica inicial, admitiu-se de imediato o diagnóstico de ISR⁹. Ainda no serviço de urgência, colheu sangue para doseamento do cortisol e ACTH, fez uma dose de 4 mg/m² de dexametasona endovenosa, 0,2 mg de fludrocortisona oral e iniciou correção hidroeletrólítica.

No dia seguinte o doente encontrava-se clínica e analiticamente melhor (sódio 119 mmol/L, potássio 5,1 mmol/L). Fez a prova de estimulação com 250 µg de 1-24 ACTH sintético e iniciou prednisona 3 mg/m²/dia e fludrocortisona 0,15 mg/dia, que reduziu para 0,1 mg/dia após normalização do ionograma.

A tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais revelou «...múltiplas calcificações dispersas em ambas as glândulas suprarrenais que têm dimensões reduzidas... Não há lesão ocupando espaço» (fig. 3).

A radiografia torácica foi pouco esclarecedora, pelo que se avançou para uma TC torácica que mostrou alterações sugestivas de sequelas de doença granulomatosa: «...gânglios de dimensões normais porém calcificados na cadeia paratraqueal direita, na região peri-hilar esquerda e na região pré-aórtica, todos com dimensões infracentimétricas, provavelmente residuais; granuloma calcificado e milimétrico no lobo inferior do pulmão esquerdo...» (fig. 4).



Figura 3. TC das suprarrenais – calcificações em ambas as glândulas suprarrenais.



Figura 4. TC torácica – gânglios torácicos calcificados.

Tabela 1

Resultados dos doseamentos hormonais

Hormona doseada	Resultado (valor de referência)
ACTH	1.172 pg/mL (VR < 46)
Cortisol	1,2 µg/dL (VR 3,7-19,4)
Prova de estimulação pelo 1-24 ACTH	
Cortisol aos 0'	2,6 µg/dL
Cortisol aos 60'	1,7 µg/dL
Tiroxina livre	1,43 ng/dL (VR 0,54-2,23)
TSH	6,69 µUI/mL (VR 0,5-4,4)

O teste tuberculínico originou uma reação de induração de 10 mm e os testes *interferon-gamma release assay* (IGRA) foram positivos. Tinha-lhe sido administrada vacina do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ao nascer, não havia registo de testes tuberculínicos prévios e o VIH era negativo.

O diagnóstico de ISRP foi confirmado pelo doseamento muito baixo de cortisol e elevado de ACTH, e corroborado pela ausência de resposta do cortisol na prova de estimulação com 1-24 ACTH sintético (tabela 1). A *thyroid stimulating hormone* (TSH) era normal em D3 e os anticorpos anti-suprarrenal e antitiroideus foram negativos.

As alterações imagiológicas, a prova da tuberculina e os testes IGRA, interpretados à luz dos antecedentes paternos, definiram a tuberculose como fator etiológico. Foi classificada como tuberculose infeção latente, tendo cumprido tratamento com isoniazida 5 mg/kg/dia durante 9 meses.

O doente teve alta do internamento com relatório médico, onde constava a medicação instituída, as situações que requeriam ajuste terapêutico e recomendações para o tratamento em situações de emergência. Foi aconselhado a trazer sempre consigo o referido relatório e uma placa informativa da sua doença. Foi também ensinado a duplicar a dose da prednisolona em caso de doença febril (> 38,5 °C) e a recorrer ao hospital se tivesse vômitos ou diarreia.

Orientado em consulta externa de pediatria, o controlo terapêutico tem sido essencialmente baseado na clínica. Fez um doseamento da renina que estava no limite superior normal.

Comentário

Dada a raridade da ISRP na criança, o seu diagnóstico, embora relativamente simples, só é possível se houver um elevado índice de suspeição.

A par de um quadro clínico relativamente inespecífico, o doente apresentava 2 achados típicos de ISRP: hiperpigmentação mucocutânea, por excesso de ACTH, e hipotensão ortostática com hiponatremia, hipercalemia e creatinina normal, por defeito na secreção da aldosterona.

Em princípio, todos os doentes com suspeita de ISR (e que não estejam criticamente doentes) devem ter um teste de estimulação

com 1-24 ACTH sintético. Contudo, nos doentes com crise adrenal o tratamento deve ser instituído de imediato e a prova de estimulação realizada mais tarde, exequível desde que a terapêutica de substituição tenha pouco tempo de duração e não inclua hidrocortisona que é doseada como cortisol^{3,4,9}. Uma vez que o doente não estava em choque cardiovascular e para não prejudicar a prova do ACTH que só poderia ser realizada no dia seguinte, fez dexametasona após colheitas para doseamento do cortisol e ACTH. Habitualmente, a administração endovenosa de cloreto de sódio associada às elevadas doses de hidrocortisona utilizadas na crise adrenal é suficiente para iniciar a normalização das alterações eletrolíticas, tornando a administração de mineralocorticoide desnecessária nas primeiras horas (25 mg de hidrocortisona têm a mesma atividade mineralocorticoide que 0,05 mg de fludrocortisona¹)⁴. Como a dexametasona não tem efeito mineralocorticoide e o doente tinha boa função gastrointestinal, iniciou fludrocortisona oral.

Na prática clínica debatemo-nos muitas vezes com a dificuldade em elaborar um estudo sistematizado, sobretudo na fase aguda da doença, pela demora na resposta de alguns exames mais específicos, nomeadamente da ACTH. No nosso doente, o resultado do cortisol 1,2 µg/dL e da ACTH 1.172 pg/mL teriam confirmado o diagnóstico sem necessidade de realizar a prova do ACTH.

A TSH ligeiramente elevada normalizou no terceiro dia de internamento, o que pode acontecer na ISR após substituição terapêutica com cortisol, que fisiologicamente inibe a libertação da TSH^{1,10}.

A renina permite avaliar a amplitude de uma depleção sódica que não seja evidente no ionograma⁵, o que não era o caso do doente. Foi posteriormente determinada em regime de consulta para monitorizar a dose de fludrocortisona.

Estabelecido o diagnóstico de ISRP é fundamental proceder ao esclarecimento etiológico, já que implica não só diferentes métodos de monitorização propostos ao doente e seus familiares, mas também diferentes prognósticos a longo prazo. A elevada prevalência da doença autoimune justificou o doseamento dos anticorpos anti-suprarrenal que foram negativos. No entanto, a TC das suprarrenais teria sido suficiente para excluir esta hipótese, uma vez que nunca há calcificações na ISRP autoimune⁵. Curiosamente, em alguns casos de tuberculose das suprarrenais estão descritos anticorpos anti-suprarrenal positivos⁵.

As calcificações das suprarrenais no estudo imagiológico eram sugestivas de etiologia infecciosa (tuberculose, fúngica...), hemorrágica ou metastática¹⁰. A ausência de patologia hemorrágica, sépsis e lesão ocupando espaço, associada à história familiar, eram a favor de origem tuberculosa que foi corroborada pelos achados sugestivos de infeção antiga na TC torácica.

Contudo, a existência de glândulas suprarrenais de tamanho normal e sem calcificações não exclui a etiologia tuberculosa⁷. Na tuberculose ativa a incidência de envolvimento das suprarrenais é 5%¹. Nestes casos, e numa fase inicial, as suprarrenais estão usualmente aumentadas pela presença de células inflamatórias e granulomas, mesmo quando a função adrenal é normal, e podem voltar ao tamanho inicial após terapêutica tuberculostática⁷. Posteriormente, nódulos caseosos e fibrose invadem a glândula com normalização ou redução do seu tamanho e formação de calcificações em 50% dos doentes^{5,7}.

Existindo evidência de lesões antigas de tuberculose não tratada, este doente apresentava um maior risco de progressão para doença ativa, o que o tornou elegível para rastreio de tuberculose infeção latente. Este rastreio passa pela exclusão de doença ativa e avaliação da resposta imunológica ao *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) através do teste tuberculínico e testes IGRA. O teste tuberculínico apresentava valor relativo, uma vez que se tratava de um doente vacinado e não havia testes prévios registados. Já os testes IGRA, ao detetarem a produção de altas concentrações de interferon-gama, pelas células T de memória, em

resposta a estimulação *in vitro* por *M. tuberculosis*, são mais sensíveis e específicos¹¹. Concluindo-se tratar de tuberculose infeção latente, foi proposto ao doente um regime monoterapêutico com isoniazida durante 9 meses¹².

A tuberculose infantil é considerada um indicador excelente do êxito ou fracasso das medidas de controlo adotadas na luta contra a tuberculose¹¹, que indiscutivelmente falharam neste doente.

A terapêutica crónica da ISRP requer substituição com glicocorticóide e mineralocorticóide em doses fisiológicas, tão baixas quanto possível para manter o doente sem sintomas, de modo a não comprometer o crescimento e a prevenir o aumento de peso e a osteoporose. Embora a hidrocortisona seja o glicocorticóide de primeira escolha na idade pediátrica, pela sua curta duração de ação e baixa potência que permitem uma ótima titulação da dose, optou-se pela prednisolona numa administração diária, com o intuito de melhorar a adesão terapêutica, já que se tratava de um adolescente de 16 anos. Está em curso um estudo clínico comparativo entre a terapêutica de substituição clássica com hidrocortisona e a hidrocortisona de libertação modificada (Plenadren®) em dose única diária, recentemente aprovada na terapêutica da ISR em adultos, com um perfil plasmático mais próximo do padrão circadiano normal do cortisol¹³.

A monitorização e o ajuste terapêutico devem ser baseados na sensação de bem-estar transmitida pelo doente. Cefaleias frequentes, letargia, náuseas, vômitos, dor abdominal ou, mais objetivamente, alterações da tensão arterial e má evolução estaturoponderal podem indiciar um tratamento inadequado. A ACTH não deve ser utilizada como critério de ajuste do glicocorticóide, porque na ISRP está invariavelmente elevada¹⁴ antes da dose da manhã e desce rapidamente depois da ingestão do glicocorticóide¹. Contudo, valores normais de ACTH em jejum podem significar sobredosagem de glicocorticóide e o reaparecimento da hiperpigmentação justifica o seu doseamento^{1,14}. O cortisol na urina de 24 horas também só poderá ter interesse se houver suspeita de não adesão à terapêutica¹. O doseamento da renina varia com a postura e o aporte de sódio, e está muitas vezes acima do nível normal em doentes com terapêutica de substituição adequada¹⁴. Hiponatremia com hipercaliemia e renina muito aumentada são sinais de défice mineralocorticóide¹⁴.

Em relação aos tuberculostáticos, é importante referir que a rifampicina acelera o metabolismo do cortisol e da maioria dos glicocorticóides sintéticos, o que pode precipitar uma crise de ISR aguda num doente com adrenalite tuberculosa ainda não diagnosticada ou condicionar ajustes terapêuticos em doentes conhecidos^{1,4,5}.

Os adolescentes e os pais devem ser ensinados a proceder às alterações terapêuticas necessárias em situações de *stress* ou doença aguda, não só através do aumento da dose de corticoide até à resolução clínica da intercorrência, mas também através da manutenção de uma adequada hidratação. Devem estar alerta e aprender a reconhecer os sinais precoces do quadro de ISR aguda, e devem ser portadores de um objeto ou documento identificativo da sua doença, para que, nas situações de descompensação, o tratamento possa ser mais rápido e adequado.

O diagnóstico da ISR requer um elevado grau de suspeição clínica, uma vez que os sintomas e sinais iniciais são muitas vezes

inespecíficos. A crise adrenal constitui uma emergência médica que pode levar à morte, se não for prontamente identificada e tratada.

A tuberculose foi em tempos a principal causa de ISRP a nível mundial. Apesar deste panorama se ter alterado nos países desenvolvidos, é uma causa que continua a ter que ser equacionada, especialmente em regiões onde é endémica ou em doentes com exposição conhecida.

Responsabilidades éticas

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

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

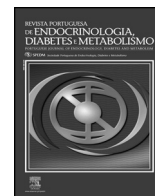
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881–93. PubMed PMID: 12788587.
2. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:166–76.
3. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2011. p. 479–544.
4. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: Still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119:e484–94.
5. Forest MG, Parera LA, Cancio MF. Hipofunción suprarrenal. In: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4^a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 647–62.
6. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleucodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child*. 2002;86:185–9.
7. Nieman LK. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease) [Internet]. UpToDate Website [accedido Feb 2013]. Disponível em: <http://uptodate.com>
8. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: Clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:R165–75.
9. Griffing GT, Odeke S, Nagelberg SB. Addison Disease [Internet]. Medscape Website [accedido Nov 2014]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com>
10. Nieman LK. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults [Internet]. UpToDate Website [atualizado Dec 2014]. Disponível em: <http://uptodate.com>
11. Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. *Tratamento da Tuberculose Latente*. Revisão das Normas. 2006.
12. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infeção latente. As recomendações actuais. *Rev Port Pneumol*. 2010;XVI:809–14.
13. Ekman B, Fitts D, Marelli C, Murray RD, Quinkler M, Zelissen P. European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): A comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14:40.
14. Donohoue PA. Treatment of adrenal insufficiency in children [Internet]. UpToDate Website [accedido Out 2013]. Disponível em: <http://uptodate.com>



Caso clínico

Infertilidade masculina em sobreviventes de neoplasias hematológicas submetidos a transplante alogénico de medula óssea: relevância clínica e desafios diagnóstico-terapêuticos



Pedro Marques^{a,*}, Carmo Martins^b, Joana Simões Pereira^a, Margarida da Silva Vieira^a, Daniel Macedo^a, Maria João Bugalho^a e Conceição Pereira^a

^a Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal

^b Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 11 de fevereiro de 2015

Aceite a 29 de fevereiro de 2016

Palavras-chave:

Sobrevivente oncológico
Leucemia linfoblástica aguda
Infertilidade
Azoospermia
Quimioterapia
Irradiação corporal total

RESUMO

Os sobreviventes oncológicos são frequentemente confrontados com disfunção reprodutiva.

Sexo masculino, 30 anos, referenciado por infertilidade e com antecedentes de leucemia linfoblástica aguda B, em remissão, tratada com quimioterapia e transplante de medula óssea há 10 anos. Clinicamente sem queixas, com função sexual e volume testicular normais. Analiticamente, constatou-se FSH elevada, com testosterona total e livre normal. O espermograma revelou azoospermia, provavelmente iatrogénica. Em consulta de infertilidade, foi realizado cariótipo – 46XX e pesquisa de microdeleções do cromossoma Y – ausência das sequências do cromossoma Y importantes para a gametogénese. A razão destes achados tornou-se óbvia após revisão do caso: a dadora de medula óssea foi a irmã e, como tal, os leucócitos de sangue periférico são 46XX. A existência de cromossoma X e Y nas células da mucosa bucal do doente confirmou esta hipótese.

Este caso ilustra alguns desafios diagnósticos e problemas no âmbito da fertilidade em sobreviventes oncológicos.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Male infertility in haematological malignancies survivors submitted to allogeneic bone marrow transplant: clinical relevance and diagnostic-therapeutical challenges

ABSTRACT

Cancer survivors have frequently reproductive dysfunction.

A 30-year-old man was referred because of infertility. His medical past was remarkable for acute lymphoblastic leukemia B nowadays in remission, treated with chemotherapy and bone marrow transplantation 10-years ago. He had no clinical complaints, his sexual function and testicular volume were normal. Biochemically, it was seen an elevation of FSH, with normal measurements of total and free testosterone. The spermogram revealed azoospermia. Infertility expert requested karyotype which was 46XX and the search for chromosome Y microdeletions confirmed absence of Y-sequences relevant for spermatogenesis. The reason for that became clear after revision of the case: the donor of the bone marrow was his sister, and for that reason his peripheral leukocytes were 46XX. Later, the existence of X and Y chromosomes in the buccal mucosa of our patient confirmed this hypothesis.

This case illustrate some diagnostic challenges and problems regarding fertility in cancer survivors.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Cancer survivor
Acute lymphoblastic leukemia
Infertility
Azoospermia
Chemotherapy
Total body irradiation

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedro.miguel.sousa.marques@gmail.com (P. Marques).

Introdução

O tratamento das doenças oncológicas tem avançado nas últimas décadas. O número crescente de sobreviventes oncológicos tem suscitado interesse em aspetos relacionados com a qualidade de vida e complicações crônicas da doença, ou do seu tratamento¹.

A infertilidade é uma das consequências mais comuns e devastadoras, e depende do tipo de doença/tratamento¹ (tabela 1). A prevalência de disfunção reprodutiva em sobreviventes de neoplasias hematológicas pode atingir 70-100% e condiciona reduzidas taxas de parentalidade (3-8%)¹. A quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT), mesmo em baixas doses, podem lesar o epitélio seminífero e afetar a espermatogénese. Por outro lado, 15% das neoplasias no sexo masculino ocorrem antes dos 55 anos². Assim, a fertilidade deve merecer especial atenção em doentes oncológicos.

Reporta-se um caso clínico que ilustra alguns desafios no diagnóstico/manuseamento da infertilidade em sobreviventes oncológicos.

Descrição do caso

Doente do sexo masculino, 30 anos, caucasiano, referenciado por infertilidade primária. Clinicamente sem queixas, com função sexual, distribuição pilosa, pênis e volume testicular normais. Sem história familiar de infertilidade. Dos antecedentes pessoais, destacava-se o diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) há 10 anos, tratada com QT (ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina e prednisolona) e transplante de medula óssea (TMO), com pré-condicionamento com ciclofosfamida, citarabina e irradiação corporal total (ICT). Desde então, em remissão completa.

A avaliação hormonal revelou FSH e LH elevadas (25,6 mU/mL [< 11] e 11,6 mU/mL [< 6], respetivamente), com testosterona total e livre normais (683,9 ng/dL [250-900] e 18,0 pg/mL [9-27], respetivamente). O estradiol estava ligeiramente elevado (63,6 pg/mL [< 55]); prolactina, TSH, T4 livre, IGF-1, ACTH e cortisol sérico dentro dos valores de referência. Dos restantes parâmetros laboratoriais, verificou-se apenas elevação da creatinina (1,7 mg/dL [0,9-1,3]). O espermiograma revelou azoospermia, provavelmente iatrogénica (QT e ICT).

Tabela 1

Níveis de risco de subfertilidade/infertilidade, de acordo com o diagnóstico e/ou tratamentos oncológicos

Baixo risco de infertilidade (<20%)
Leucemia linfoblástica aguda
Tumor Wilms
Sarcoma (estádio 1)
Tumores de células germinativas (não submetidos a RT)
Retinoblastoma
Tumores do sistema nervoso central (RT < 24 Gy)
Moderado risco de infertilidade
Leucemia mieloblástica aguda
Hepatoblastoma
Osteosarcoma
Sarcoma de Ewing não-metastático
Sarcoma (estádios 2 e 3)
Neuroblastoma
Linfomas não-Hodgkin
Tumores do sistema nervoso central (RT > 24 Gy)
Alto risco de infertilidade (> 80%)
Irradiação corporal total
RT localizada à região pélvica/testículo
QT de condicionamento pré-transplante de medula óssea
QT com agentes alquilantes
Linfoma de Hodgkin
Sarcoma (estádio 4)
Sarcoma de Ewing metastático

Atendendo à vontade reprodutiva foi encaminhado para consulta de infertilidade, tendo realizado cariótipo de sangue periférico: 46XX-normal para indivíduo do sexo feminino. Ausência de anomalias cromossômicas, bem como inexistência do gene SRY (gene determinante sexual). A pesquisa de microdeleções AZF/cromossoma Y evidenciou ausência das sequências do cromossoma Y importantes para a gametogénese, incluindo o gene SRY, constando no relatório que a determinação testicular pode ocorrer na ausência do gene SRY, tratando-se de uma ocorrência rara; os indivíduos afetados têm gónadas masculinas desprovidas de células germinativas, desaconselhando a realização de biópsia testicular, para colher espermatozoides para técnicas de procriação medicamente assistida.

Colocou-se, então, a hipótese da infertilidade poder estar relacionada com disfunção genética da determinação sexual. A revisão do caso esclareceu os referidos achados: a dadora de medula óssea foi a sua irmã e, como tal, os leucócitos do doente eram 46XX. Para confirmar esta hipótese, procedeu-se a análise por FISH de células da mucosa bucal do doente que revelou 100% dos núcleos com cromossoma X e Y, correspondendo a indivíduo masculino.

Comentário

A disfunção gonádica e subfertilidade são complicações frequentes em sobreviventes oncológicos. Os principais mecanismos de infertilidade masculina são: hipogonadismo primário, como resultado do dano testicular induzido pelos efeitos citotóxicos da QT/RT, ou hipogonadismo secundário, devido a disfunção hipotálamo-hipofisária quando o sistema nervoso central é irradiado³. O epitélio germinativo e as células de Sertoli são mais suscetíveis à lesão citotóxica do que as células de Leydig, produtoras de testosterona, sendo a infertilidade mais frequente do que a carência de testosterona⁴, como verificado no nosso doente. A perda de células germinativas associa-se a FSH elevada, devido à diminuição da secreção de inibina B pelas células de Sertoli.⁵

Muitos fármacos citotóxicos penetram a barreira constituída pelas células de Sertoli e danificam as células germinativas, especialmente as espermatogónias que têm maior atividade proliferativa². Os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, são os fármacos que acarretam maior risco de infertilidade, embora outros estejam identificados^{2,3,6} (tabela 2).

Múltiplas variáveis influenciam a gonadotoxicidade causada pela RT: tipo de irradiação, dose, fracionamento, duração, idade do doente, suscetibilidade individual⁷. Doses muito baixas, na ordem dos 0,15 Gy, podem causar oligospermia⁸. Azoospermia reversível pode ocorrer para doses entre 0,35-0,5 Gy. Doses $\geq 1,2$ Gy minimizam a recuperação da espermatogénese, podendo condicionar

Tabela 2

Agentes quimioterápicos gonadotóxicos

Alto risco de infertilidade	Baixo risco de infertilidade
Agentes alquilantes:	Antimetabolitos:
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Ifosfamida • Busulfano • Procarbazona • Dacarbazina • Melfalano • Carmustina • Lomustina • Clorambucil • Citarabina 	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Mercaptopurina
	Alcaloides da vinca:
	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Vinblastina
	Asparaginase
	Antibióticos antitumorais:
	<ul style="list-style-type: none"> • Bleomicina • Dactinomicina
Agentes derivados da platina:	
Cisplatina	
Mecanismos de ação:	Mecanismos de ação:
<ul style="list-style-type: none"> • Dano direto do ADN/ARN • Indução da apoptose 	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da mitose • Desaminação de proteínas

Tabela 3
«XX male syndrome»

<i>XX male syndrome</i>
Condição clínica caracterizada pela presença de um cariótipo 46XX, com fenótipo e genitália interna e externa masculina, mas com presença de azoospermia (devido à ausência do braço longo do cromossoma Y)
<i>Incidência</i>
1/20.000
<i>Mecanismos patogénicos</i>
1) Translocações anormais X-Y (90%) troca de porções distais dos braços curtos dos cromossomas X e Y durante a meiose paterna o gene SRY fica incluído no genótipo destes doentes, definindo a formação testicular e o fenótipo masculino (homens XX, SRY +)
2) Mosaicismo
3) Envolvimento de outros genes «não-definidores» do testículo ausência total do cromossoma Y, bem como de todas as suas sequências (homens XX, SRY-) defeito genético pressupõe essencialmente: a) mutações inativadoras de genes promotores de diferenciação ovárica: WNT4, RSPO1, FOXL2 b) mutações ativadoras de genes intermediários na diferenciação testicular, independentemente da existência do gene SRY: SOX3, SOX9, SOX10
<i>Clínica</i>
Heterogeneidade fenotípica A maioria dos doentes apresenta genitália externa e interna masculina, podendo desenvolver ginecomastia (30%), hipogonadismo e infertilidade (sempre) após a puberdade Análises hormonais têm mostrado níveis normais de testosterona durante a puberdade, que podem diminuir durante o estado adulto; em alguns casos, pode haver evolução para hipogonadismo hipergonadotrófico
<i>Diagnóstico</i>
Avaliação clínica, análises hormonais, cariótipo e pesquisa do gene SRY

azoospermia permanente, que ocorre sempre para doses > 2,5 Gy. As células de Leydig são lesadas com doses a partir de 15 Gy^{2,7,8}.

O tratamento das neoplasias hematológicas pressupõe frequentemente TMO, cujo condicionamento envolve doses altas de agentes alquilantes e ICT. Durante a ICT, o testículo é irradiado com aproximadamente 1,2 Gy⁹. Nos doentes condicionados com ciclofosfamida + ICT, a recuperação da espermatogénese ocorre em 17% e nunca antes do quarto ano; recuperações tardias (até 9 anos pós-TMO) estão descritas. A incidência de azoospermia nestes casos é de 70,3%¹⁰. A recuperação da espermatogénese depende essencialmente da sobrevivência das espermatogónias^{6,11}. No presente caso, a azoospermia verificada 10 anos pós-TMO, foi assumida como definitiva e iatrogénica, atendendo à gonadotoxicidade dos tratamentos utilizados (ICT; ciclofosfamida; citarabina; vincristina; metotrexato).

Em homens com cancro, a criopreservação de gâmetas deve ser oferecida previamente aos tratamentos que acarretam risco de infertilidade². Tal não aconteceu com o nosso doente, que se viu forçado mais tarde a recorrer a gâmetas de dador.

A elevada frequência de anomalias genéticas em homens oligo/azoospermicos (10-15%) justifica a investigação genética de oligo/azoospermia¹². Os doentes hemato-oncológicos apresentam frequentemente anomalias cromossómicas que lhes conferem suscetibilidade para a doença e, eventualmente, para infertilidade genética. Estão descritos 2 doentes hemato-oncológicos 46XX e fenotipicamente homens^{13,14}. Este distúrbio da diferenciação sexual designa-se como *XX male syndrome*^{13,15} (tabela 3) e constituiu diagnóstico diferencial perante o cariótipo do nosso doente.

A extração de ADN genómico para estudos genéticos é efetuada habitualmente a partir de leucócitos de sangue periférico. Em doentes submetidos a TMO alogénicos, os leucócitos circulantes passam a ter origem nas células hematopoiéticas estaminais

dos dadores, transportando a sua carga genética. Assim, quando se procede a um estudo genético em doente transplantado, o ADN deve-se extrair sempre de amostras celulares do próprio¹². Este aspeto é muito importante, pois obvia diagnósticos erróneos, medidas diagnóstico-terapêuticas fúteis e situações psicossociais complexas. Neste caso, a discordância fenótipo-genótipo facilitou a interpretação da situação; caso o dador fosse do sexo masculino, provavelmente teriam sido empregues procedimentos diagnósticos/terapêuticos desapropriados, como a biópsia testicular.

Este caso ilustra alguns desafios e alerta para alguns aspetos no âmbito da infertilidade masculina em sobreviventes de doença hemato-oncológica.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

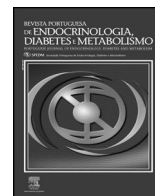
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. *Br J Haematol*. 2011;153:291–308.
2. Trottmann M, Becker JA, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol*. 2007;52:355–67.
3. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:287–302.
4. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered. *Lancet Oncol*. 2005;6:209–18.
5. Petersen PM, Andersson AM, Rorth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:213–5.
6. Nurmio M, Keros V, Lähteenmäki P, Salmi T, Kallajoki M, Jahnukainen K. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2119–22.
7. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113: S2–6.
8. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:12–7.
9. Shusterman S, Meadows AT. Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:217–22.
10. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:447–51.
11. Magelssen H, Brydoy M, Fossa SD. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3:312–22.
12. Gurkan H, Kucukdurmaz F, Akman T, Aydin F, Kadioglu A. Screening for Y chromosome microdeletion in a nonobstructive azoospermic male patient with allogeneic bone marrow transplantation from his sister. *Case Rep Med*. 2010;541061, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/541061>.
13. Chauffaille M, Sugayama S, Damiani D, Vieira J, Hungria V. Chronic myeloid leucemia in an XX male. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;177:73–4.
14. Lau LC, Lim P, Lee LH, Hwang W, Lui WO, Chong YY. Myelodysplastic syndrome with transformation to AML-M7 in a 46,XX male patient. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;15(136):153–4.
15. Quinn A, Koopman P. The molecular genetics of sex determination and sex reversal in mammals. *Semin Reprod Med*. 2012;30:351–63.



Caso clínico

Tumor neuroendócrino pancreático com apresentação exuberante – a propósito de um caso



Nuno Sousa^{a,*}, Pedro Soares^a, Joana Monteiro^b, Luís Carvalho^a, Behnam Moradi^a e João Ribeiro^c

^a Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

^b Serviço de Medicina 2, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 2 de dezembro de 2014

Aceite a 16 de fevereiro de 2016

Palavras-chave:

Tumor neuroendócrino pancreático

Metastização hepática

Síndrome carcinoide

R E S U M O

Os tumores neuroendócrinos distribuem-se sobretudo pelo trato gastrointestinal e respiratório, podendo ser funcionantes ou não funcionantes. Os que são produtores de serotonina habitualmente causam uma síndrome carcinoide. Os de localização pancreática produtores de serotonina são raros.

Reporta-se o caso de uma mulher de 23 anos, que foi ao serviço de urgência por um quadro com 3 meses de evolução de enfartamento, náuseas e vômitos, diarreia aquosa, perda ponderal e agravamento na véspera, com vômitos incoercíveis e dor abdominal após primeira toma de escitalopram. Imagiologicamente destacava-se uma exuberante metastização hepática. A biópsia hepática revelou tratar-se de tumor neuroendócrino. O estudo analítico reforçou a hipótese de uma síndrome carcinoide. A identificação do foco primário pancreático só foi conseguida mais tarde, após início de quimioterapia. Apesar da remoção tumoral cirúrgica e transplantação hepática, verificou-se recidiva ganglionar pélvica, peritoneal e ovárica.

Este caso ilustra a apresentação exuberante de um tumor raro, para o qual ainda não existe terapêutica eficaz.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pancreatic neuroendocrine tumor with exuberant presentation—case report

A B S T R A C T

Neuroendocrine tumors are distributed primarily for gastrointestinal and respiratory tract and may produce several substances responsible for the clinical hypersecretion associated syndromes. Those who are producers of serotonin usually cause a carcinoid syndrome. The pancreatic localization of these serotonin producers is rare.

We report the case of a 23-year-old woman who went to the emergency department due to three months symptoms of fullness, nausea and vomiting, watery diarrhea, weight loss and worsening with uncontrollable vomiting and abdominal pain after first dose of escitalopram. Imaging stood out exuberant liver metastasis. Liver biopsy revealed a neuroendocrine tumor. The analytical study supported the hypothesis of a carcinoid syndrome. Identification of pancreatic primary focus was only achieved after initiation of chemotherapy. Despite surgical removal of the tumor and liver transplantation, it has been found pelvic lymph node, peritoneal and ovarian recurrence.

This case illustrates the exuberant presentation of a rare tumor, for which there is no effective therapy.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Pancreatic neuroendocrine tumor

Metastatic liver

Carcinoid syndrome

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: nunoofsousa@gmail.com (N. Sousa).

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo heterogêneo de neoplasias que se desenvolvem a partir de células do sistema neuroendócrino difuso. Podem ser benignos ou malignos, agressivos ou indolentes, e dividem-se em não funcionantes e funcionantes, estes quando surgem sintomas resultantes da hipersecreção hormonal^{1,2}. Têm uma incidência anual de 3,8-8,4 casos/100.000 habitantes e distribuem-se, sobretudo, pelo trato gastrointestinal e respiratório³.

No caso dos TNE funcionantes do pâncreas, os mais frequentes são o gastrinoma e insulinooma. Outros, mais raros (<10%), produzem hormonas como: glucagina, hormona de crescimento, somatostatina, péptido intestinal vasoativo e serotonina. A maioria destes doentes (55-90%) apresenta-se inicialmente com metastização hepática (MH). A idade média de diagnóstico é entre os 50-55 anos, com idêntica distribuição por género. A sobrevida a 5 anos deste grupo é de 29-45%. Pode haver associação com condições familiares, sendo a mais frequente a neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (MEN-1)⁴.

O TNE do pâncreas produtor de serotonina, manifestando-se como síndrome carcinoide, é muito raro (<1%). A síndrome carcinoide está mais frequentemente associada ao TNE de localização jejuno-ileal⁴. A raridade da síndrome carcinoide, associada a este TNE do pâncreas com uma apresentação exuberante, torna pertinente a divulgação deste caso.

A sobreprodução hormonal, a multiplicidade de lesões hepáticas e o compromisso da função hepática agravam o prognóstico⁵.

Descrição do caso

Doente do género feminino, 23 anos, com antecedentes de carcinoma *in situ* do colo do útero, removido e sob controlo anual. Em saúde aparente até ao início de quadro, com 3 meses de evolução caracterizado por enfartamento, náuseas e vômitos ocasionais, a que se seguiu diarreia aquosa e perda ponderal de 10 kg num mês. Por lombalgias esporádicas que relacionava com esforço foi diversas vezes medicada com anti-inflamatórios. Por presunção de quadro psiquiátrico subjacente, foi medicada pelo médico assistente com escitalopram e, após toma de um comprimido de 10 mg deste fármaco, desenvolveu um quadro de vômitos incoercíveis e dor abdominal que motivou a ida ao serviço de urgência. A ecografia abdominal mostrou múltiplos nódulos hepáticos, que a tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica caracterizou como nódulos hipodensos, de diâmetro variável até 75 mm, com anel de hipercaptação periférico, sugestivos de MH e sem evidência de lesões extra-hepáticas – figura 1.

No internamento, teve um episódio de *flushing* facial e cervical, acompanhado de taquicardia, náuseas, vômitos e diarreia. Inicialmente, foi efetuado despiste do tumor primário e de outros focos de metastização, sendo que a endoscopia digestiva alta e baixa, a cintigrafia óssea, a ecografia mamária, ginecológica e tiroideia, a broncofibroscopia, a TC cranioencefálica e o ecocardiograma não apresentaram alterações relevantes. As serologias para VIH, VHB e VHC foram negativas.

Na biópsia hepática estereotáxica observava-se proliferação de características neoplásicas, em cordões, pequenos maciços ou pequenas estruturas esboçando lúmen central glanduliforme, constituída por células relativamente pouco volumosas, de núcleo fusiforme, de citoplasma ou de limites mal definidos, com positividade para a sinaptofisina e positividade ligeira e focal para a cromogranina, com Ki67 4%. Analiticamente destacava-se um padrão de cito-colestase, alteração da coagulação e níveis séricos elevados de enolase neuro-específica (NSE) e cromogranina A, que reforçava a hipótese colocada pela biópsia – ver tabelas 1 e 2. Níveis urinários elevados de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA),

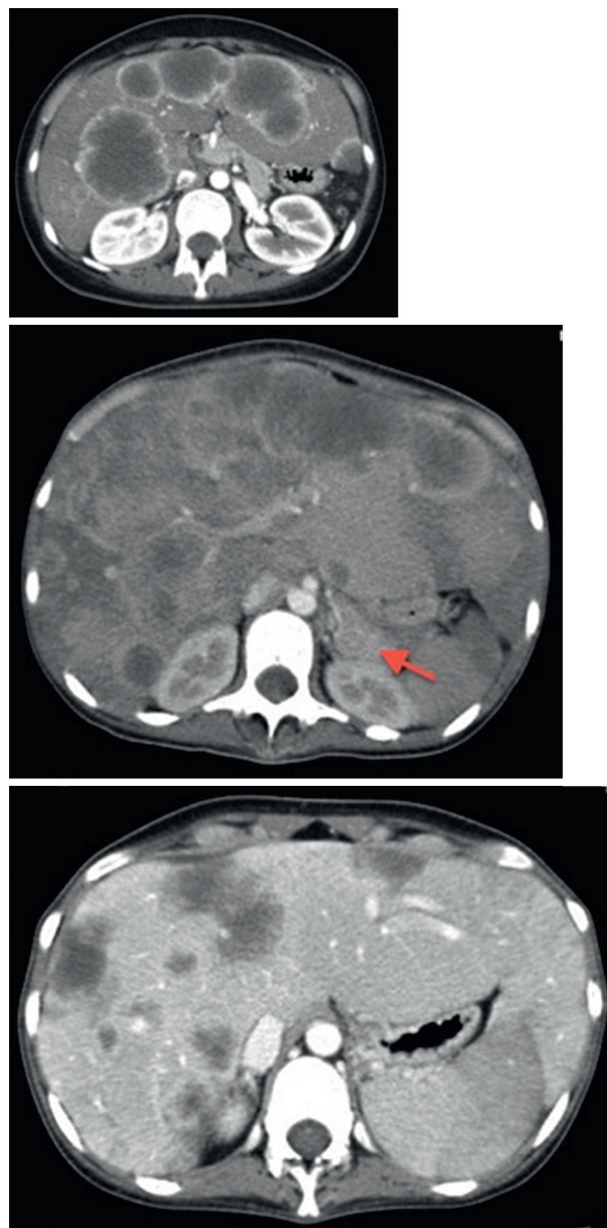


Figura 1. Imagens de TC toracoabdominopélvica com contraste endovenoso, mostrando metastização hepática exuberante – nódulos espontaneamente hipodensos, de diâmetro variável até 75 mm, com anel de hipercaptação periférico sugestivo de necrose central. A seta aponta para o tumor primário a nível da cauda do pâncreas. A última imagem mostra a regressão das lesões em fase pós-quimioterapia.

Tabela 1
Bioquímica e coagulação

Análise	Valor (valor referência)
ALT	59 U/L (3-34)
AST	90 U/L (15-35)
GGT	483 U/L (< 38)
FA	235 U/L (30-120)
LDH	448 U/L (100-247)
Bilirrubina total	9,8 µmol/L (5-21)
Albumina	41 g/L (35-52)
Tempo protrombina	13,40 seg (10,4-13)
Cálcio ionizado	1,14 mmol/L (1,12-1,32)

Tabela 2
Análises específicas

Análise	Valor
NSE	> 370 ng/mL (< 16,3)
Serotonina sérica	1.428 µg/L (117,5-193,3)
Cromogranina A sérica	216 mmol/L (< 6,0)
Serotonina urinária	4.547 µg/24 h (50-250)
Ácido 5-hidroxiindolacético	60,7 mg/24 h (2,0-9,0)
Gastrina	90 ng/L (13-115)
PTH	< 2,5 ng/L (14-70)

associados a níveis elevados séricos e urinários de serotonina, confirmaram a hipótese de uma síndrome carcinoide. O octreoscan e o cintigrama com gálio/tomografia emissora de positrões (PET)-68Ga-SRP mostraram igualmente MH de TNE, sem evidência de lesões extra-hepáticas. Foi excluída associação com MEN-1 por apresentar níveis normais de PTH e TC cranioencefálica sem alterações visíveis a nível da hipófise.

Após transferência para o serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, a doente iniciou tratamento com octreótido 20 mg subcutâneo e interferon alfa 2b com controlo parcial dos sintomas hormonais, mas mantendo contínuo agravamento do padrão de citólise hepática. Iniciou tratamento com quimioterapia (capecitabina e temozolamida), com melhoria clínica e analítica significativa. Em TC pancreática foi identificada lesão de 23 mm na porção caudal e metastização esplénica. Seis meses após o diagnóstico, face à satisfatória resposta terapêutica, à MH maciça, metastização esplénica e suspeita de neoplasia primária na cauda pancreática, a doente foi submetida a transplante hepático ortotópico isogrupal, pancreatectomia corpo-caudal e esplenectomia. A histologia veio confirmar TNE da cauda do pâncreas com 27 × 15 mm, com células tumorais que co-expressam cromogranina A e sinaptosina e Ki67 < 2%, com infiltração local e metástases hepáticas maciças. Manteve imunossupressão de indução com basiliximab e metilprednisolona; posteriormente, com micofenolato de mofetil e tacrolimus e, finalmente, com everolimus.

Treze meses após o transplante hepático, surgem sinais de metastização ganglionar, peritoneal e ovárica. Retomou o mesmo esquema de quimioterapia com nova melhoria clínica e analítica, encontrando-se atualmente assintomática.

Comentário

As manifestações habituais da síndrome carcinoide provocadas pela hipersecreção de serotonina são diarreia secretora (60-80%), *flushing* (60-85%), pieira intermitente (< 10%) e fibrose cardíaca direita (até 20% casos)⁷. Mas, tal como neste caso, estas manifestações surgem em fase tardia, associadas à MH por esta condicionar uma diminuição da *clearance* hepática de serotonina⁷. Neste caso houve um fator precipitante para as manifestações iniciais: a inibição seletiva da recaptção da serotonina pelo escitalopram. A fonte mais frequente de MH é o intestino delgado (80-90%), seguida pelo pâncreas (60-70%)⁸. Neste sentido, foi importante o despiste do tumor primário a nível intestinal. O ecocardiograma ajudou a excluir a presença de coração carcinoide, secundário aos níveis elevados de serotonina.

O diagnóstico destes tumores implica um estudo patológico compatível, suportado pela imuno-histoquímica com expressão das respetivas hormonas, ao qual se poderá associar a presença de uma síndrome funcional resultante da hipersecreção hormonal e localização do tumor primário. A localização pancreática não apresenta características histológicas específicas que a distingam das restantes⁴.

Considerando que o achado inicial foi a MH, o estudo começou por TC toracoabdominopélvica e biópsia estereotáxica da lesão

tumoral hepática, o que está de acordo com a literatura⁸. O restante estudo de localização (endoscopia digestiva alta e baixa, a ecografia mamária, ginecológica e tireoideia, e a broncofibroscopia) serviu para despiste de focos primários, enquanto a cintigrafia óssea e a TC cranioencefálica serviram para despiste de outras metástases. O octreoscan é um dos exames recomendados para identificação do foco primário⁴, sendo que neste caso permitiu apenas reforçar a informação prévia, apesar de ter uma sensibilidade de 90% e especificidade de 80% para TNE pancreáticos⁶.

O uso do cintigrama com gálio/PET-68Ga-SRP não trouxe informação acrescida, apesar de ser recomendado sempre que os outros métodos de diagnóstico, incluindo o octreoscan, tenham falhado na identificação do foco primário⁶. Esta falha na deteção do foco primário a nível pancreático com octreoscan e PET poderá ser explicada pela MH maciça que incluía o lobo esquerdo, limitando a distinção entre o tecido pancreático e o tecido hepático.

O diagnóstico histológico deve implicar a caracterização histológica e a marcação imuno-histoquímica com cromogranina A e sinaptosina, bem como a avaliação do índice mitótico usando a contagem mitótica ou o índice Ki-67 (marca todas as fases do ciclo celular, exceto a fase G0), para ser estadiado de acordo com a nova classificação da Organização Mundial de Saúde^{4,6}, como aconteceu neste caso. A biópsia hepática estereotáxica foi compatível com TNE grau 2 (Ki67 4%).

O estudo analítico específico requer, no mínimo, o doseamento de cromogranina A sérica; o 5-HIAA urinário em 24 h deve ser doseado sempre que haja suspeita de síndrome carcinoide, com sensibilidade 100% e especificidade 85-90%⁶. Os doseamentos séricos e urinários de serotonina são menos sensíveis e específicos, embora neste caso estivessem também muito elevados. O padrão de cito-colestase associada à alteração da coagulação vem comprovar o compromisso hepático que a doente apresentava.

O uso de terapêutica médica com análogos da somatostatina-octreótido-e interferão- α mostrou ser eficaz no controlo sintomático deste grupo de doentes. Esta ação aparenta estar relacionada com um efeito direto a nível dos recetores dos órgãos-alvo⁴. O octreótido mostrou também efeito no controlo do crescimento tumoral. Regimes de quimioterapia mais recentes, como o usado (capecitabina com temozolamida), reportaram taxas de resposta superiores a 40%⁴. Embora não comparados diretamente com os esquemas clássicos à base da estreptozocina, a associação usada é melhor tolerada. Novas terapêuticas como o sunitinib⁹ e o everolimus¹⁰ mostraram, até agora, que podem promover o aumento da sobrevivência livre de progressão, não sendo ainda evidente que possam aumentar a sobrevivência global. A utilização de análogos da somatostatina marcados com peptídeos radio-nucléidos (177Lu DOTATOC, 90Y DOTATATE) são ainda opções promissoras¹¹.

A terapêutica cirúrgica deve ser ambicionada sempre que possível, mesmo na presença de metástases, desde que seja ressecável pelo menos 90% do tumor visível e após controlo sintomático com terapêutica médica⁴. A transplantação hepática perante MH maciça, como no caso em questão, é uma opção terapêutica sobretudo para os TNE não funcionantes⁶. Foi assumida esta opção para melhor controlo sintomático e considerando que uma grande extensão do fígado se encontrava invadida.

A presença de recidiva tumoral apesar da quimioterapia e terapêutica cirúrgica, incluindo transplantação hepática, vem mostrar a dificuldade no tratamento destes tumores.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

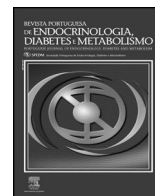
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1235–50.
2. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plockinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford).* 2010;12:361–79.
3. Ha J, Tan WA. Gastrointestinal carcinoid tumors: A review. *J Gastroint Dig Syst.* 2012;2:1–7.
4. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95:98–119.
5. Harring TR, Nguyen NT, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: A comprehensive review. *Int J Hepatol.* 2011:1–11.
6. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology.* 2012;95:120–34.
7. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2012;95:135–56.
8. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95:157–76.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501–13.
10. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514–23.
11. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2010;40:78–88.



Caso clínico

Síndrome de Turner e diabetes *mellitus* – revisão da literatura a propósito de 4 casos



Joana Simões Pereira^{a,*}, Margarida Bastos^b, Joana Saraiva^b, Carolina Moreno^b, Rosa Dantas^c, Daniela Guelho^b, Nuno Vicente^b, Luís Cardoso^b, Diana Oliveira^b, Diana Martins^b e Francisco Carrilho^b

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

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Universitário de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Endocrinologia, Hospital Infante Dom Pedro – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 5 de março de 2015

Aceite a 30 de setembro de 2015

On-line a 15 de novembro de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de Turner

Diabetes *mellitus*

Monossomia X

R E S U M O

A síndrome de Turner (ST) é uma das cromossomopatias mais frequentes nas mulheres. Vários estudos revelaram associação entre ST e aumento da prevalência de diabetes *mellitus* (DM). Na consulta de endocrinologia do centro onde foi desenvolvido este trabalho foram seguidas 60 mulheres com ST até à data. Aqui, as doentes foram vigiadas considerando o seu risco aumentado de desenvolvimento de doenças metabólicas, nomeadamente as alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. O principal objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura acerca da associação entre DM e ST, tendo como ponto de partida as 4 doentes reportadas.

Os primeiros 3 casos correspondem a doentes com ST que desenvolveram DM tipo 2 (DM2). O diagnóstico de ST suspeitou-se por infertilidade, baixa estatura (BE) associada a amenorreia primária e amenorreia primária, tendo os cariótipos sido 45,X/46,X,i(Xq), 45,X e 45,X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2], respetivamente. O diagnóstico de DM2 estabeleceu-se após prova de tolerância à glucose oral (PTGO), aos 40 e 47 anos, nas 2 primeiras doentes e após glicemias de jejum consecutivamente > 126 mg/dl, aos 34 anos, no terceiro caso. Foram medicadas com metformina, apresentando bom controlo metabólico. A quarta doente foi diagnosticada com ST aos 2 anos por BE, com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Aos 10 anos foi-lhe diagnosticada DM1 e, posteriormente, tireoidite autoimune e doença celíaca. Esta doente tem apresentado insatisfatório controlo, tendo sido detetada, aos 32 anos, retinopatia diabética.

Os casos apresentados de DM2 foram facilmente controlados, apresentando-se em idades jovens, como previamente descrito. Contudo, é reconhecido que a mortalidade, sobretudo cardiovascular, é elevada nesta síndrome. Sabe-se também que a autoimunidade está aumentada na ST, o que contribui para o desenvolvimento de DM1. Foi demonstrada associação entre determinadas alterações citogenéticas e DM. São essenciais: o reconhecimento deste risco e estabelecimento de vigilância adequada, em equipa especializada e multidisciplinar.

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

Turner Syndrome and Diabetes mellitus – review of the literature regarding 4 case reports

A B S T R A C T

Turner syndrome (TS) is one of the most common chromosomal abnormalities in women. Several studies have shown an association between ST and increased prevalence of diabetes *mellitus* (DM). Sixty ST patients have been followed in the Endocrine clinics of the centre where this work was developed. These patients were regularly monitored considering their increased risk of developing metabolic disorders, in particular, changes in carbohydrates' metabolism. The aim of this article is to perform a review of literature on DM and ST, taking as its starting point the four reported cases.

Keywords:

Turner Syndrome

Diabetes *mellitus*

X monosomy

* Autor para correspondência.

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

The first three women developed type 2 diabetes (T2DM). The diagnosis of TS was suspected by infertility, short stature (SS) associated with primary amenorrhea and primary amenorrhea, and the karyotype was 45,X/46,X,i(Xq), 45,X and 45X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2], respectively. T2DM was established after oral glucose tolerance test, at the age of 40 and 47, respectively, in the first two cases, and after consecutive fasting glucose levels > 126 mg/dl, at 34, in the third case. They were all medicated with metformin, achieving good metabolic control. The fourth patient was diagnosed with ST at the age of 2 due to SS, with karyotype 45,X/46,X,i(Xq). At 10 she was diagnosed with T1DM, and subsequently with autoimmune thyroiditis and celiac disease. This patient has presented an unsatisfactory control, and she was diagnosed with diabetic retinopathy at the age of 42.

T2DM cases were easily controlled and were diagnosed at young ages, as previously described. However, it's recognized that mortality, especially cardiovascular, is augmented in this syndrome. It's also known that autoimmunity is increased in TS, which contributes to the development of T1DM. It was demonstrated association between certain cytogenetic alterations and DM. The recognition of this risk and the establishment of an adequate follow-up in a specialized and multidisciplinary team are essential.

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

Introdução

A síndrome de Turner (ST) é a anomalia cromossômica relacionada com o sexo mais frequentemente diagnosticada nas mulheres, afetando 1/2.000 das meninas recém-nascidas¹. Esta síndrome foi descrita a primeira vez em 1768 por Giovanni Morgagni. Posteriormente, em 1902, Funke descreveu uma doente de 15 anos com as características que viriam a ser consideradas as clássicas desta síndrome – disgenesia gonadal, baixa estatura, ausência de puberdade, linfedema congénito e pescoço alado. Em 1930, Ullrich relatou as características definitivas da ST, sendo o diagnóstico confirmado pelo cariótipo 57 anos depois. A síndrome foi nomeada em 1938 após Henry Turner, um endocrinologista americano de Oklahoma, ter descrito 7 doentes com as características fenotípicas típicas da ST, tendo sido o primeiro a iniciar a terapêutica de substituição com estrogénios².

A ST ocorre em doentes do sexo feminino com perda parcial ou total de um cromossoma X, que apresentam uma ou mais características clínicas classicamente associadas à ST, como a baixa estatura ou a disgenesia gonadal³. Estudos sugerem que cerca de metade das doentes apresentam cariótipo 45,X, 20-30% demonstram mosaicismos e as restantes evidenciam anomalias estruturais do cromossoma X⁴. Existe uma correlação entre a citogenética e o fenótipo – doentes com cariótipo 45,X apresentam o fenótipo mais alterado e os mosaicismos associam-se frequentemente a um fenótipo menos severo e até 40% progridem espontaneamente na puberdade⁵. O isocromossoma Xq é a alteração estrutural mais comum, estando frequentemente associada a doenças autoimunes e surdez². A baixa estatura é uma condição quase invariável nas mulheres com ST, presente em todas aquelas com monossomia do X e em mais de 96% nas que apresentam mosaico ou alterações estruturais do cromossoma X^{6,7}.

Foi descrito que a haploinsuficiência do gene *short stature homeobox-containing gene* (SHOX) se encontra na origem da diminuição da estatura final em 95-99% das doentes com ST^{3,8}. Este gene pertence a uma família de genes *homeobox*, reguladores da transcrição e controladores chave dos processos de desenvolvimento⁹, e expressa-se nos cromossomas X e Y ativos e inativos. Apesar da deficiência de hormona do crescimento (HC) não ser a principal etiologia da baixa estatura nestas doentes, a literatura refere que o eixo *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) – proteína de ligação do IGF-1 não se encontra equilibrado nestas mulheres. Este distúrbio pode envolver resistência relativa às ações da HC^{10,11}, falência da produção hipofisária de HC ou aumento das proteínas de ligação¹². Tendo em conta estas alterações, sabe-se que o tratamento com somatropina em doses supra-fisiológicas pode melhorar a estatura final destas doentes, sendo um tratamento universalmente aceite^{13,14}. Aumentar a atividade do eixo HC-IGF-1 de níveis

subnormais pode beneficiar alguns fatores de risco cardiovascular, como a tensão arterial e as resistências vascular e à insulina, apresentando efeito benéfico na composição corporal e no perfil lipídico¹⁵. Contudo, a hipersecreção de HC aumenta a mortalidade cardiovascular, como ocorre nos doentes com acromegalia, que apresentam frequência aumentada de diabetes¹⁶. Níveis elevados de HC induzem insulinoresistência no fígado e noutros tecidos, diminuindo a captação periférica (músculo esquelético) e aumentando a produção hepática de glucose¹⁷. Este tipo de tratamento levanta algumas preocupações acerca do potencial efeito diabético das concentrações excessivas de HC.

Estudos que reviram os antecedentes familiares de um grande grupo de doentes com ST revelaram que a prevalência de diabetes *mellitus* (DM) nos parentes de 1.º grau era semelhante à da população em geral¹⁸. Tem sido também notada uma elevada taxa de DM na síndrome de Klinefelter¹⁹, o que levanta a suspeita da existência de alguma alteração cromossômica responsável pela frequência aumentada da DM na ST.

Na consulta de endocrinologia do centro onde foi desenvolvido este trabalho foram seguidas 60 mulheres com ST, entre 1982-2014. Nesta consulta as doentes são seguidas tendo em consideração o seu risco aumentado de desenvolvimento, entre outras, de doenças metabólicas, nomeadamente das alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. O protocolo de seguimento das doentes com ST em fase adulta do centro onde foi desenvolvido este trabalho encontra-se na tabela 1.

Das doentes seguidas em consulta, 4 foram diagnosticadas com DM, patologia que se crê ser mais prevalente neste grupo de doentes. O principal objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura acerca das alterações do metabolismo glucídico na ST, tendo como ponto de partida os 4 casos descritos seguidamente.

Descrição dos casos

Caso clínico n.º 1

Doente sem antecedentes familiares relevantes, nomeadamente de DM, operária fabril, diagnosticada com ST aos 35 anos após investigação por infertilidade, com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Apresentava história pregressa de menarca aos 17 anos, baixa estatura não medicada com somatropina e aracnoidocelo intraselar. Antropometricamente apresentava estatura de 143 cm, peso de 47 kg e índice de massa corporal (IMC) de 22,98 kg/m². Ao exame objetivo, no que diz respeito às características típicas da ST, mostrava inserção baixa do cabelo, tórax com afastamento mamilar e nevus pigmentados em número moderado, sobretudo no tronco. Não necessitou de ser submetida a terapêutica hormonal de substituição (THS). Aos 40 anos, em análises de rotina, notou-se glicemia de

Tabela 1Protocolo de seguimento das doentes com síndrome de Turner na fase adulta (adaptado de: Davenport³ e Conway et al.⁴⁴)

Alteração a vigiar	Exames a pedir	Periodicidade
Metabolismo glucídico	Glicemia em jejum	Início aos 15 anos; anualmente
Metabolismo lipídico	Ficha lipídica	Início aos 15 anos; anualmente
Hipertensão arterial		Dx; cada consulta
Obesidade	Peso e cálculo do IMC	Dx; anualmente
Alteração da morfologia cardíaca	Observação por cardiologia; ECG; RMC/ecocardiograma	Dx; cada 5-10 anos
Alteração da morfologia renal	Ecografia	Dx
Disfunção gonádica	FSH, LH	Dx; aos 0,5-3 e 10-12 anos
Perda auditiva neurossensorial e de condução	Exame audiológico	Dx; cada 1-3 anos
Estrabismo e hiperopia	Exame oftalmológico	Dx; cada 1-1,5 anos
Doença celíaca	Ac antitransglutaminase	Dx; cada 2-5 anos (início aos 4)
Doença autoimune da tiroide	TSH, T4 livre, Ac antitiroperoxidase	Dx; anualmente (início aos 4)
Disfunção renal e hepática	Creatinina, ureia, função hepática, hemograma	Dx; anualmente (início aos 15)
Diminuição da DMO	Osteodensitometria	Início aos 18 anos; a cada 3-5 anos
Linfedema		Dx; cada consulta
Sexualidade; planeamento escolar/profissional	Aconselhamento	Início aos 10 anos; anualmente

AC: anticorpo; DMO: densidade mineral óssea; Dx: diagnóstico; ECG: eletrocardiograma; IMC: índice de massa corporal; RMC: ressonância magnética cardíaca.

jejum de 107 mg/dl, com hemoglobina glicada (HbA1c) de 4,7%. Foi então submetida a PTGO que revelou um valor de glicemia aos 0 e 120 minutos de 110 e 240 mg/dl, respetivamente, na altura com parâmetros antropométricos sobreponíveis. Realizou posteriormente ecografia abdominal que não demonstrou esteatose hepática. Manteve-se controlada com o cumprimento dos cuidados alimentares e exercício físico, tendo repetido, 4 anos depois, a PTGO, que mostrou, aos 120 minutos, glicemia de 210 mg/dl, apresentando na altura HbA1c de 6,3%. Foi também diagnosticada com hipertensão arterial (HTA), tendo sido medicada com indapamida 2,5 mg e ramipril 2,5 mg diariamente. Aos 46 anos repetiu ecografia abdominal, tendo sido descrita ligeira esteatose hepática. Nesta altura, apesar de analiticamente manter valores sobreponíveis, decidiu-se iniciar terapêutica com metformina 1.000 mg/dia. Manteve bom controlo metabólico (HbA1c ~ 6%) com esta medicação.

Caso clínico n.º 2

Doente sem antecedentes familiares relevantes, doméstica, com diagnóstico de ST aos 32 anos, após investigação por baixa estatura e amenorreia primária. O estudo citogenético revelou cariótipo 45,X. Auxologicamente apresentava estatura de 139 cm, peso de 39,5 kg e IMC de 20,44 kg/m². Objetivamente, no que diz respeito às características particulares da ST, evidenciava pescoço curto com baixa inserção a nível da nuca, *pterygium colli* muito evidente, afastamento mamilar, nevus pigmentares na face, pescoço e dorso, abóbada palatina em ogiva e *cubitus valgus*. Foi medicada com etinilestradiol + levonorgestrel (0,02 + 0,1 mg), apresentando hemorragias de privação. Foi-lhe diagnosticada também HTA, dislipidemia e dilatação da aurícula esquerda. Aos 47 anos foi-lhe pedida PTGO, que foi compatível com o diagnóstico de diabetes, dado que se verificou glicemia de 266 mg/dl aos 120 minutos. Manteve cuidados alimentares e exercício físico, com autovigilância ocasional de glicemia capilar em jejum, que oscilava entre 90-130 mg/dl, e pós-prandial entre 130-210 mg/dl. Três anos depois, aos 50 anos, por alterações persistentes da glicemia decidiu-se iniciar metformina 1.000 mg/dia; tinha apresentado aumento ponderal de 5 kg ao longo deste período. Havia realizado ecografia abdominal que não mostrou alterações. Permaneceu controlada, até à data, com HbA1c ~ 6%.

Caso clínico n.º 3

Doente de 31 anos, assistente operacional num lar de idosos, com antecedentes familiares de HTA (pai), bócio multinodular (mãe) e diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) (primo direito materno), diagnosticada com ST, aos 16 anos, após investigação

por amenorreia primária. O estudo genético revelou cariótipo 45,X[18]/47,XXX[10]/46,XX[2]. Na primeira observação de endocrinologia, aos 31 anos, apresentava altura de 148,3 cm, peso de 98,4 kg e IMC de 44,7 kg/m². Fenotipicamente observou-se palato em ogiva, pescoço curto, tórax de conformação normal e encurtamento do 4.º e 5.º metacarpos bilateralmente. Foi medicada também com etinilestradiol + levonorgestrel (0,02 + 0,1 mg). Aos 34 anos, realizou eco abdominal que notou esteatose hepática, sendo que a função hepática a seguinte: alanina aminotransferase (ALT) 39 UI/L (<34), fosfatase alcalina 62 UI/L (30-120), gama-glutamil transferase (γ -GT) 64 UI/L (<38) e bilirrubina total 0,4 mg/dL (0,3-1,2). Nesse ano, tinha vindo a apresentar consecutivamente glicemias em jejum sempre na ordem dos 130-140 mg/dl, pelo que se admitiu diagnóstico de DM tipo 2 (DM2). Iniciou terapêutica com metformina 1.000 mg (mantinha o peso de 98 kg). Permaneceu sempre com HbA1c ~ 6,5%

Caso clínico n.º 4

Doente sem antecedentes familiares relevantes que, aos 2 anos, por baixa estatura e diminuição da velocidade de crescimento, foi diagnosticada com ST com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq). Apesar de confirmada a baixa estatura, não foi submetida a terapêutica com somatropina. Aos 10 anos, em contexto de queixas de polidipsia e poliúria, estabeleceu-se o diagnóstico de DM1. No ano seguinte foi-lhe detetado hipotireoidismo primário por tiroidite autoimune. Fez também rastreio de doença celíaca, que foi positivo. A partir dos 14 anos foi iniciada indução pubertária.

Observada a primeira vez em endocrinologia de adultos aos 16 anos. Auxologicamente apresentava estatura de 133,7 cm, peso de 40 kg, IMC 22,38 kg/m². Fenotipicamente, no que concerne às características típicas da ST, observava-se pescoço curto, tórax com afastamento mamilar e encurtamento do 4.º metatarso e estágio Tanner 3. Medicada, na altura, com esquema de insulino terapia convencional intensiva funcional (1,4 U/kg), levotiroxina 50 μ g, etinilestradiol + gestodeno (0,02 + 0,75 mg). Hemorragia de privação aos 17 anos.

Esta doente tem vindo a apresentar controlo metabólico muito lábil, variando a HbA1c entre 6-9,1%. Aos 32 anos de idade foi-lhe diagnosticada retinopatia diabética.

Comentários

A prevalência da diabetes (6,7%) – 5% de DM2 e 1,7% de DM1 – nas doentes com ST seguidas neste centro foi inferior à referenciada na literatura. Sabe-se que aproximadamente uma em cada 4 doentes com ST apresentam DM2²⁰. À exceção do caso n.º 3,

as outras 2 doentes com DM2 eram normoponderais. Estudos prévios²¹ evidenciaram que o aumento da insulinoresistência nas mulheres com esta síndrome é independente da percentagem de massa corporal gorda e magra corrigidas para a altura. Os casos apresentados, à exceção da DM1, são de DM muito incipiente, de fácil controlo, como previamente relatado por outros autores²⁰.

A frequência aumentada de DM nas mulheres com ST foi descrita a primeira vez em 1963 por Forbes e Engel²². Sabe-se que a DM2 é 2-4 vezes mais comum em mulheres com ST e tende a ocorrer em idades mais jovens^{23,24}, tal como se verificou nas doentes por nós apresentadas. A diminuição da tolerância à glicose (DTG) é ainda mais prevalente, afetando 25-78% destas doentes^{25,26}. A mortalidade na ST é 3-4 vezes superior à da população em geral, associada a um risco cardiovascular que é 2 vezes maior. Têm sido implicadas neste aumento as alterações da sensibilidade e da atividade da insulina²⁴. Um estudo populacional dinamarquês¹ com doentes com ST demonstrou que o risco de mortalidade por doenças endócrinas e metabólicas se encontra aumentado à custa da elevada frequência de diabetes; verificou ainda que a diabetes contribuiu para a mortalidade, mesmo quando não constituiu a verdadeira causa de morte.

A literatura suporta a forte correlação existente entre a ST, a sensibilidade à insulina e a terapêutica com somatropina^{17,27,28}. Um estudo realizado por Mazzanti et al.²⁹, que avaliou a sensibilidade à insulina de 46 doentes que foram submetidas a aproximadamente 10 anos de somatropina em altas doses, verificou que este parâmetro se encontrava diminuído nas doentes com ST mesmo antes do início da terapêutica. Com o princípio do tratamento, verificaram ainda maior redução da sensibilidade à insulina; após a cessação da somatropina esse parâmetro retornou aos níveis pré-terapêuticos. Observaram, portanto, que o aumento da insulinoresistência durante a terapêutica com somatropina é reversível, tal como verificado por outros autores^{17,30}. Neste estudo, esta reversibilidade foi influenciada negativamente pelo IMC e níveis de triglicéridos e, positivamente, pelo número de anos de cessação de somatropina. Evidências sugerem que 6-12 meses após a suspensão do tratamento a insulinoresistência retorna aos valores basais². Nos casos por nós descritos, nenhuma das doentes havia sido submetida a tratamento com somatropina e, portanto, esta terapêutica não se associou ao desenvolvimento de DM. Caprio et al.²⁷ sugeriram que a insulinoresistência usualmente se evidencia numa fase precoce da história natural da ST. Esta resistência parece estar relacionada com as vias não-oxidativas do metabolismo da glucose e, provavelmente, predispõe estas doentes ao subsequente desenvolvimento de diabetes. Estudos demonstraram DTG em meninas com ST com 5 anos de idade, muito antes da terapêutica com somatropina ou com hormonas sexuais³¹. Um grupo holandês³⁰ descreveu também o efeito da descontinuação do tratamento a longo prazo com somatropina nos níveis de glucose e insulina, mas também no IMC, tensão arterial e perfil lipídico. Demonstraram que estes parâmetros, após um aumento durante a terapêutica com somatropina, regressaram aos valores basais após a suspensão do tratamento, mas, neste estudo, os valores de insulina após esta descontinuação foram comparáveis aos das raparigas normais na pós-puberdade. Considerando que a insulinoresistência predispõe ao desenvolvimento de DM2, estes autores sugerem a prevenção do aumento de peso nas doentes com ST.

Durante a adolescência, as doentes com ST podem ser submetidas a terapêutica com somatropina, que pode ser associada a estradiol (para indução pubertária). Um estudo que avaliou os efeitos deste tratamento combinado no metabolismo glucídico verificou que, para além da terapêutica com somatropina induzir insulinoresistência nas doentes com ST, essa alteração não foi agravada pelo tratamento concomitante com 17 β -estradiol³².

Ao contrário do que acontece com o tratamento com a somatropina nas doentes com ST, em que existem diferentes estudos a

investigar a influência desta terapêutica hormonal no metabolismo glucídico, o mesmo não é verdade para a THS que estas doentes realizam em fase adulta. Um estudo de Gravholt et al.³³ verificou pequenas alterações em resposta à THS usando 17 β -estradiol e noretisterona. A fructosamina, medida da média da glicemia nos 14 dias precedentes, e os níveis de insulinemia em jejum foram significativamente reduzidos durante a THS, comparativamente à ausência de tratamento. A sensibilidade à insulina permaneceu inalterada, mas mais indivíduos apresentaram diminuição da tolerância à glucose oral durante a THS. Esta deterioração da tolerância durante a terapêutica foi semelhante nos grupos com terapêutica oral (2 mg de 17 β -estradiol nos dias 1-12, 2 mg 17 β -estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona nos dias 13-22, e 1 mg 17 β -estradiol nos dias 23-28) e com substituição de estrogénios por via transdérmica (50 μ g de 17 β -estradiol durante 28 dias associados a 1 mg de noretisterona oral nos dias 13-22). Estes autores defendem a hipótese de que, uma vez que se considera que os estrogénios não apresentam ou têm efeitos benéficos no metabolismo dos hidratos de carbono, o componente responsável pela diminuição da tolerância à glucose poderá ser a noretisterona. Apesar de existirem muitos estudos que investigam a associação entre a THS e a sensibilidade à insulina em mulheres em pós-menopausa, é muito difícil estabelecer comparações fidedignas entre esta população e as doentes com ST, dada a grande diferença de idades, para além de que muitas mulheres com ST sofrem falência ovárica prematura. Num estudo com mulheres jovens com falência ovárica prematura sem ST³⁴ (que poderá ser comparável com a população de ST em termos etários), verificou-se que a THS diminuiu a sensibilidade à insulina. Por outro lado, outro estudo com uma série comparável (mulheres de 35-50 anos com menopausa cirúrgica)³⁵ não encontrou nenhum efeito da THS no metabolismo glucídico. Portanto, são necessários mais estudos controlados a longo prazo para a avaliação do efeito desta terapêutica nas mulheres com esta síndrome.

Uma investigação publicada por Hjerrild et al.³⁶ tentou avaliar a função das células β nas mulheres com ST, comparando com um grupo controlo meticulosamente emparelhado para a idade e composição corporal. Verificaram que nem a diminuição da sensibilidade à insulina nem a diminuição da função da célula β , após estimulação com hiperglicemia ou após arginina e GLP-1, explicaram as alterações observadas na homeostasia da glucose nas doentes com ST. Contudo, as mulheres jovens com esta síndrome apresentaram sinais discretos precoces de redução da função da célula β durante a PTGO e a prova de tolerância à glucose intravenosa. Os autores advogaram que estas alterações estiveram relacionadas com a própria síndrome, colocando a hipótese de que algumas alterações genéticas poderão estar na base do desenvolvimento destas anomalias do metabolismo da glucose. Outro estudo³⁷ avaliou o índice de secreção-sensibilidade da insulina (ISSI-2) – produto da sensibilidade e da secreção de insulina –, que reflete a função da célula β , na ST. Verificaram que este índice era baixo, estando relacionado com a intolerância à glucose observada nestas doentes.

A redução do *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) observada em mulheres jovens com ST que apresentam DTG, comparativamente com doentes com ST emparelhadas para a idade, mas com tolerância à glucose normal, sugere que existe um desequilíbrio na interação incretina - célula β , que pode contribuir para os distúrbios da secreção de insulina³⁸.

Estudos demonstraram uma prevalência 11 vezes superior à da população em geral de DM1 nas doentes com ST²⁴. Sabe-se que a autoimunidade está aumentada nesta síndrome^{39,40}, contribuindo para o incremento deste tipo de diabetes, tal como se verificou no caso clínico n.º 4, em que a doente, para além da DM1, apresentou também tiroidite autoimune e doença celíaca. Ensaios clínicos têm documentado aumento dos níveis de proteína C-reativa⁴¹,

bem como dos anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)⁴⁰, o que suporta também a associação entre autoimunidade e DM na ST.

Observámos, nas doentes apresentadas, que as alterações citogenéticas encontradas não foram uniformes entre as 4 doentes. Contudo, parece existir associação entre determinados cariótipos e a DM. Um estudo realizado por Bakolov et al.²⁰ representou um grande avanço no esclarecimento da etiologia genética do incremento da frequência da DM na ST. Os autores encontraram uma prevalência de 25% de DM2 numa grande amostra de doentes com ST (n=224) com uma idade média de 35 anos. Consideraram que o fenótipo da diabetes na ST pareceu ser semelhante àquele observado nos doentes com *maturity-onset diabetes of the young*, causada por haploinsuficiência dos genes envolvidos na função da célula-β, sendo a idade de início também tipicamente entre os 30-40 anos de idade e a DM, usualmente, de fácil controlo. Apesar da prevalência de DM nas doentes com ST seguidas no centro onde este trabalho foi realizado ser inferior à reportada, verificámos também que foi facilmente controlada apenas com um antidiabético oral, para além de ter sido frequentemente diagnosticada na quarta década de vida. Aqueles autores²⁰ observaram também que 18% das doentes por eles estudadas apresentaram cariótipo 45,X, 23% delXp, 9% (semelhante à população em geral) delXq e 43% isocromossoma Xq. Estes resultados foram consistentes com a hipótese de que a haploinsuficiência do(s) gene(s) de Xp aumenta o risco de diabetes. Estes dados são concordantes com um estudo que demonstrou que a mortalidade da diabetes nas mulheres com ST foi superior nas doentes com isocromossoma Xq⁴². Bakolov et al.²⁰ sugeriram ainda que a haploinsuficiência dos genes desconhecidos de Xp pareceu constituir o primeiro passo na suscetibilidade à DM e que a trissomia do Xq representou um segundo passo que aumentou a probabilidade de desenvolvimento de DM. Aparentemente, cópias supranumerárias de Xq podem aumentar o risco de DM mesmo na ausência de monossomia X, como na síndrome de Klinefelter^{19,43}. Por comparação dos perfis de expressão de genes de 45,X vs. 46,Xi(Xq), aqueles autores verificaram ainda que vários genes envolvidos na função e sobrevivência da célula β, autoimunidade e processamento e sinalização de insulina se encontravam sobre-expressos nestas doentes²⁰. O aumento dos níveis dos anticorpos antiGAD, bem como de proteína C reativa e IGF-2 nos doentes com isocromossoma Xq, sugeriu um estado pró-inflamatório nas mulheres com esta alteração cromossômica. Estes achados ilustram a complexidade do estabelecimento de associações genótipo-fenótipo nesta doença.

Portanto, estes estudos constituíram um passo significativo na compreensão da base genética destas alterações metabólicas, aparentemente mais prevalentes nas doentes com isocromossoma Xq. Estas doentes poderão constituir um grupo considerado de maior risco a requerer uma vigilância mais apertada relativamente ao seu perfil metabólico, tendo em conta que a DM2, apesar de usualmente mais branda, pode ocorrer em idades mais precoces. É importante também ter conhecimento que estas doentes podem apresentar, muitas vezes, DM1 e outras condições autoimunes associadas. Apesar da prevalência da ST na nossa amostra ser inferior à reportada, é essencial reconhecer o risco aumentado de diabetes na ST, já que se sabe que a mortalidade cardiovascular nestas doentes se encontra aumentada. Neste sentido, é essencial estabelecer uma vigilância apertada, como realizada nas doentes por nós relatadas, integrada sempre numa equipa especializada e multidisciplinar, de forma a que o diagnóstico e tratamento sejam estabelecidos atempadamente. É também de vital importância que nas doentes com ST, muitas vezes diagnosticadas em idade pediátrica, seja feita uma transição cuidadosa, envolvendo a doente e a família, para consulta de endocrinologia de adultos.

Seria interessante levar a cabo um estudo prospetivo multicêntrico nacional onde a prevalência da DM fosse avaliada neste grupo

de doentes, considerando também os parâmetros associados ao desenvolvimento da DM na ST, não só na fase adulta, mas durante a infância e adolescência, altura em que muitas são submetidas a terapêutica com somatropina e estrogénios.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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

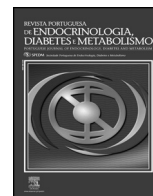
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3897–902.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev.* 2002;23(1):120–40.
3. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1487–95.
4. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455–9.
5. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Munnich G, Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810–3.
6. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1983;141(2):81–8.
7. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: Results of a multinational survey 1993. *Horm Res.* 1994;42(3):90–4.
8. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX in short stature syndromes. *Horm Res.* 2001;55 Suppl 1:21–3.
9. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9(5):695–702.
10. Westwood M, Tajbakhsh SH, Siddals KW, Whatmore AJ, Clayton PE. Reduced pericellular sensitivity to IGF-I in fibroblasts from girls with Turner syndrome: A mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatr Res.* 2011;70(1):25–30.
11. Whatmore AJ, Patel L, Clayton PE. A pilot study to evaluate gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from children with GH deficiency and Turner syndrome in response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):429–34.
12. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(6):657–87.
13. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1230–42.
14. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory C. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: Results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360–6.
15. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):347–58.
16. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35.
17. Saenger P. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:60–9.
18. Bakalov VK, Cooley MM, Troendle J, Bondy CA. The prevalence of diabetes mellitus in the parents of women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(2):272.
19. Klinefelter's syndrome and diabetes mellitus. *Lancet.* 1966;2(7466):747–8.
20. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3289–96.
21. Salgin B1, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner's syndrome. *Horm Res.* 2006;65(2):69–75.
22. Forbes AP, Engel E. The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism.* 1963;12:428–39.

23. Nielsen J, Johansen K, Yde H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. Blood glucose, plasma insulin and growth hormone level during an oral glucose tolerance test. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1969;62(2):251–69.
24. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147–58.
25. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes care*. 1998;21(7):1062–70.
26. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: Final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr*. 1994;153(1):11–6.
27. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: An early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1991;72(4):832–6.
28. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Boscolo Contadin I, Aimaretti G, Rigon F. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: Influence of GH treatment. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):351–4.
29. Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, Zappulla F, Pirazzoli P, Cicognani A. Turner syndrome, insulin sensitivity and growth hormone treatment. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:51–7.
30. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5442–8.
31. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr*. 1988;148(1):64–8.
32. Gravholt CH, Hjerrild BE, Naeraa RW, Engbaek F, Mosekilde L, Christiansen JS. Effect of growth hormone and 17beta-oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(5):616–22.
33. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes U, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*. 1998;21:1062–70.
34. Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):472–5.
35. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, Perera MJ, Monaghan S, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2402–7.
36. Hjerrild BE, Holst JJ, Juhl CB, Christiansen JS, Schmitz O, Gravholt CH. Delayed beta-cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2011;11:6.
37. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):907–13.
38. Heinze E, Schlickerrieder J, Holl RW, Ebert R. Reduced secretion of gastric inhibitory polypeptide in Turner patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Pediatr*. 1991;150(5):339–42.
39. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):658–66.
40. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Loch H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(2):205–10.
41. Gravholt CH, Leth-Larsen R, Lauridsen AL, Thiel S, Hansen TK, Holmskov U, et al. The effects of GH and hormone replacement therapy on serum concentrations of mannan-binding lectin, surfactant protein D and vitamin D binding protein in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):355–62.
42. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: A national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735–42.
43. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1591–8.
44. Conway GS, Band M, Doyle J, Davies MC. How do you monitor the patient with Turner's syndrome in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):696–9.



Caso clínico

Abcesso cervical profundo numa doente diabética



Joana Menezes Nunes^{a,b,c,*}, Elisabete Rodrigues^{a,b,c}, José Filipe Ramos^d, Hugo Guimarães^d, Margarida Santos^{c,d} e Davide Carvalho^{a,b,c}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 19 de fevereiro de 2015

Aceite a 25 de fevereiro de 2016

On-line a 22 de março de 2016

Palavras-chave:

Diabetes mellitus
Abcesso cervical profundo
Controlo metabólico
Complicações
Morbilidade

R E S U M O

Os abscessos cervicais profundos são infeções potencialmente mortais se ocorrerem complicações como insuficiência respiratória, pericardite, trombose venosa, mediastinite e choque séptico, sobretudo em doentes imunocomprometidos como os diabéticos. A sua incidência tem vindo a diminuir desde a introdução da antibioterapia. No entanto, continuam a ser descritos alguns casos que constituem desafios diagnósticos e terapêuticos. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 63 anos, com diabetes mellitus tipo 2, internada no serviço de otorrinolaringologia por abcesso cervical profundo, sem ponto de partida identificável. A doente tinha diabetes conhecida há cerca de 10 anos, medicada em ambulatório com antidiabéticos orais, com mau controlo metabólico (HbA1c=9,2%). A TC cervical mostrava um abcesso parafaríngeo direito com 13 mm de diâmetro com ligeira compressão da via aérea, estendendo-se até ao bordo inferior do lobo direito da tiroide, com diâmetro longitudinal de cerca de 85 mm. Foi submetida a drenagem do abcesso e antibioterapia empírica com gentamicina e clindamicina, tendo tido alta com bom controlo metabólico sob insulino-terapia. A pesquisa do bacilo de Koch e os exames micológico e bacteriológico revelaram-se negativos. Cerca de 10 dias após a alta, foi readmitida para nova drenagem do abcesso e antibioterapia endovenosa com imipenem/cilastatina por 8 dias, sem isolamento cultural, mas com resolução do quadro clínico. Com este caso, pretendemos salientar que as infeções cervicais profundas em diabéticos cursam com uma evolução clínica mais grave, associam-se a pior prognóstico e exigem um período de internamento mais prolongado, por vezes com necessidade de reinternamento, acarretando, por isso, maiores custos e morbilidade. O bom controlo metabólico, a deteção precoce de condições potencialmente letais e o tratamento médico e cirúrgico atempados tornam-se essenciais na boa evolução do quadro clínico.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Deep neck infection in a diabetic patient

A B S T R A C T

Deep neck infections may be lethal if life-threatening complications occur, such as descending mediastinitis, pleural empyema, pericardial effusion, epidural abscess, adult respiratory distress syndrome and septic shock, particularly in immunocompromised hosts such as diabetic patients. The occurrence of deep neck infections has been declining since the advent of antibiotic therapy; however, they do still occur and represent challenging diagnostic and treatment cases. The authors describe a case of a 63-year-old woman with type 2 diabetes mellitus diagnosed 10 years ago treated with oral antidiabetic drugs with poor glycaemic control (HbA1c=9.2%) that was admitted in Otolaryngology department for surgical drainage of a deep neck infection with unclear source. The neck CT scan showed a right parapharyngeal abscess with 13 mm diameter with slight compression of the upper airway, extending to the lower edge of the right lobe of the thyroid gland with a longitudinal extent of about 85 mm. The patient was discharged on antibiotic therapy for one week after 8 days of intravenous gentamicin and clindamycin and on

Keywords:

Diabetes mellitus
Deep neck infection
Glycaemic control
Complications
Morbidity

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joana.maria.menezes@gmail.com (J. Menezes Nunes).

insulin therapy with good glycemic control. The results of microbiologic culture of the purulent collection from surgery were negative as well as Koch Bacillus test. Ten days after discharge she was re-admitted for surgical drainage of the same abscess. She presented a good clinical course and cultures were negative once more. With this case report we want to point out that the clinical course of deep neck infections in diabetic patients is more severe, carries out a worst prognosis and requires a longer stay in hospital, sometimes with need for re-admittance and leading to higher costs and morbidity. The combination of appropriate intravenous antibiotic therapy, surgical drainage, securing of airway and good metabolic control are recognized cornerstones of the treatment.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os diabéticos têm maior propensão que a população não diabética para desenvolverem infeções devido a uma série de fatores sistémicos e locais, como o comprometimento da resposta imunitária mediado pela hiperglicemia, a insuficiência vascular, a neuropatia sensitiva periférica, a neuropatia autonómica e a colonização da pele e mucosas por agentes bacteriológicos como o *Staphylococcus aureus* e as espécies de *Candida*^{1,2}. Além disso, devido ao compromisso imunitário, as manifestações clássicas, como febre e toxicidade sistémica, assim como os sinais locais, nomeadamente eritema, edema e flutuação, podem estar ausentes, condicionando atraso no diagnóstico e tratamento³.

Os abscessos cervicais profundos podem ocorrer em qualquer idade e as causas mais frequentes são focos sépticos dentários (a origem mais comum em adultos, responsável por cerca de 50-70%), e infeções faríngeas e amigdalinas (sobretudo em crianças). Menos comuns são as injeções de estupefacientes/fármacos nas grandes veias do pescoço, os traumatismos, as infeções das glândulas salivares, a introdução traumática de corpos estranhos no local e a introdução involuntária de corpos estranhos pelas crianças⁴⁻⁶. Em cerca de 20% dos casos, a etiologia não é identificada⁷. A obtenção de zaragatoas do local de infeção, com antibiograma, poderá permitir o isolamento do agente e ajuste da antibioterapia. As hemoculturas devem ser apenas requisitadas se existir suspeita de sépsis⁸. As infeções causadas por agentes do grupo *Streptococcus milleri* (GSM) – *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus intermedius* –, comensais da mucosa oral, costumam formar abscesso e processo necrosante, independentemente do doente ser diabético ou não. A infeção por GSM caracteriza-se por produção de enzimas que consomem a mucosa dos tecidos e de substâncias imunossupressoras que comprometem a capacidade fagocítica e bactericida dos neutrófilos, já comprometidas no doente diabético. Além disso, as bactérias do GSM promovem o crescimento dos anaeróbios da cavidade oral, resultando numa infeção sinérgica^{9,10}.

A sua incidência tem vindo a diminuir desde a introdução da antibioterapia¹¹; contudo, estão ainda descritas algumas séries recentes de casos¹²⁻¹⁴. Se não atempadamente tratada, a infeção pode progredir rapidamente, espalhar-se pelos espaços cervicais profundos e causar mediastinite (sobretudo se o abscesso for retroamigdalino, por disseminação aos espaços retrofaríngeo e parafaríngeo), pericardite, sépsis e edema laríngeo (exigindo intubação orotraqueal para manter a via aérea patente)^{2,15}.

O quadro clínico cursa habitualmente com sintomatologia de acordo com o ponto de partida da infeção, assim como disfagia, disфонia, dispneia, trismo, estridor^{16,17}. No exame físico, a cavidade oral deve ser observada com especial atenção para as peças dentárias, hipertrofia amigdalina, exsudado purulento, desvio da úvula, adenomegalias, edema, rubor e calor da região cervical. Nos casos mais graves, podem ser observados sinais como taquipneia, baixa saturação periférica de oxigénio, cianose, retração intercostal e/ou tiragem supraclavicular, indiciando compromisso respiratório^{1,18}.

Por forma a efetuar o diagnóstico precoce e o tratamento atempado dos abscessos cervicais profundos e suas potenciais complicações, são necessários conhecimentos acerca das estruturas do pescoço (fig. 1), corrente linfática, microbiologia, risco de complicações e outros fatores que possam agravar o curso destas infeções, como a diabetes mellitus.

Descrição do caso

Mulher de 63 anos, com diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada há cerca de 10 anos, seguida pelo médico de família com periodicidade semestral. Negava complicações macrovasculares da diabetes, desconhecia nefropatia e retinopatia diabéticas (último rastreio há 5 anos) e não tinha queixas sugestivas de neuropatia periférica sensitiva. Encontrava-se medicada com metformina 2.000 mg/dia, acarbose 50 mg/dia e gliclazida LM 30 mg/dia e efetuava autovigilância glicémica capilar cerca de 2 vezes por semana, em jejum, referindo valores por volta dos 250 mg/dL. Tinha excesso ponderal (IMC = 28,9 kg/m²), antecedentes de hipertensão arterial medicada com losartan 100 mg/dia e dislipidemia medicada com atorvastatina 10 mg/dia. Sem outras patologias conhecidas e sem antecedentes familiares relevantes.

Em janeiro de 2012, recorreu ao serviço de urgência da nossa instituição por quadro com cerca de uma semana de evolução caraterizada por odinofagia, disfagia inicialmente para sólidos, posteriormente para líquidos, e que a impedia, nos últimos 3 dias, de fazer a medicação. Referia ainda cervicalgia, sem febre, arpepios, trismos, rouquidão, nem sintomatologia de outros aparelhos e sistemas, nomeadamente respiratório. Ao exame objetivo apresentava edema cervical com calor e rubor da região submentoniana até à articulação esternoclavicular (fig. 2). As peças dentárias encontravam-se em mau estado, com ausência de algumas, e na orofaringe identificava-se apenas rubor, sem hipertrofia, exsudado ou desvio da úvula. Apresentava lesões de herpes em fase de cicatrização ao nível do lábio superior.

O estudo analítico revelou parâmetros sistémicos de inflamação e mau controlo metabólico, com taxa de filtração glomerular normal e excreção de albumina em urina ocasional, 41,1 mg/g creatinina, sem alterações no sedimento urinário (tabela 1).

Efetouo tomografia axial computadorizada (TC) cervical, que identificou abscesso parafaríngeo direito com 13 mm de diâmetro, com ligeira compressão da via aérea, até ao bordo inferior do lobo direito da tiroide, com uma extensão longitudinal de cerca de 85 mm; o abscesso envolvia a metade direita do osso hioide, apresentando um diâmetro máximo a este nível de 30 mm. A TC revelou ainda densificação dos tecidos moles da região submentoniana, compatível com alterações inflamatórias e adenomegalias cervicais bilaterais (fig. 3).

A doente iniciou antibioterapia empírica endovenosa, com gentamicina e clindamicina, e foi submetida a drenagem do abscesso cervical – incisão na região paramediana direita ao nível do osso hioide e dissecação do tecido celular subcutâneo, com exploração

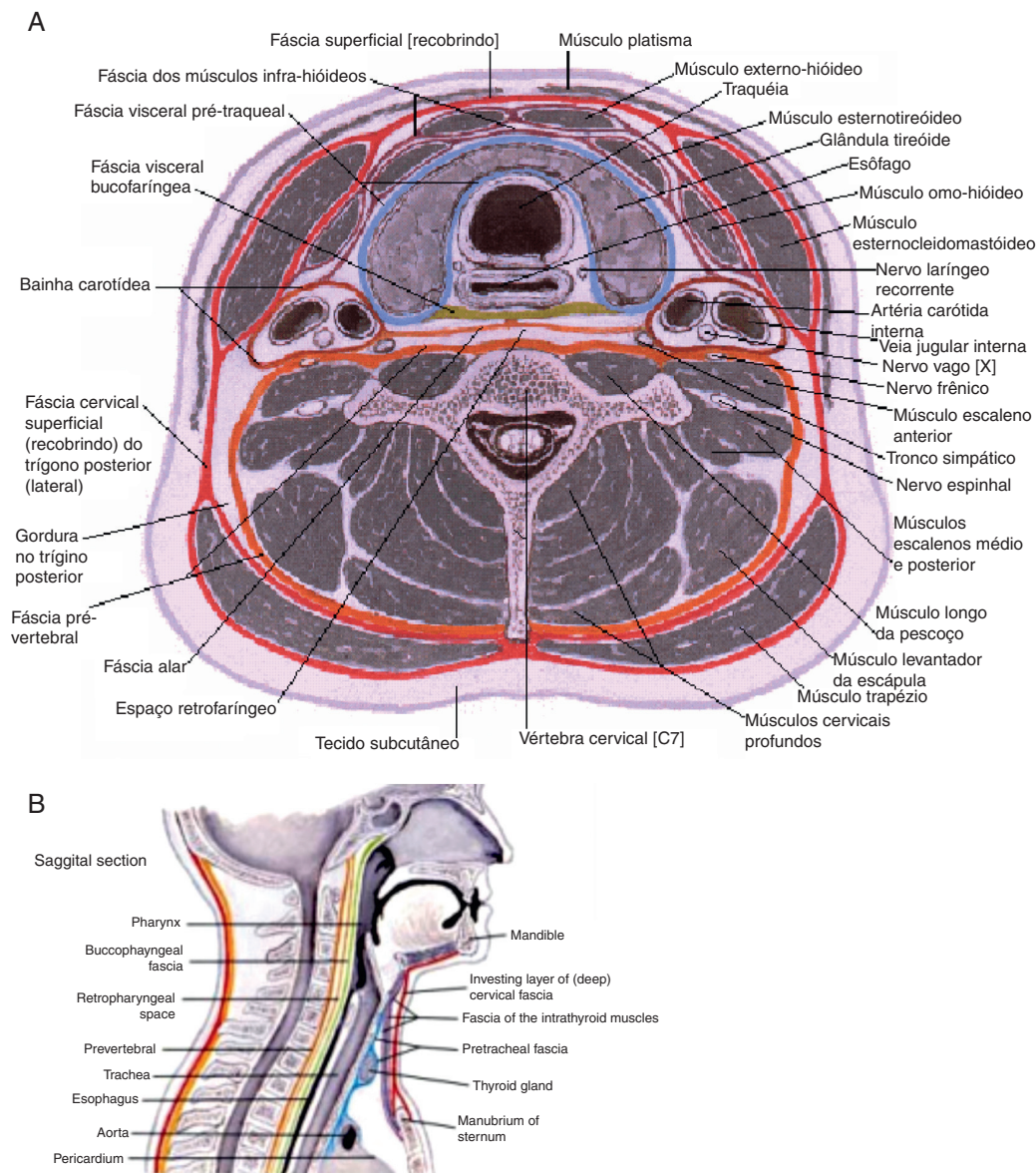


Figura 1. Fâscias cervicais.

A: espaços cervicais profundos, esquema de corte axial. B: espaços cervicais profundos, esquema de corte sagital. Fonte: Atlas digital, J. Netter²³.

As fâscias cervicais e as suas subdivisões determinam a formação de espaços virtuais, conhecidos como espaços cervicais profundos (ECP), normalmente úteis para o deslizamento dos vários constituintes do pescoço, durante os seus movimentos. As fâscias podem ser divididas em fâscia cervical superficial (FCS) e fâscia cervical profunda (FCP). A FCS é constituída por tecido celular subcutâneo que se estende da região zigomática até ao tórax e axilas e envolve, em sua espessura, os músculos da expressão facial e o platisma. Essa fâscia é separada da FCP por um espaço virtual onde há gânglios, nervos e vasos, destacando-se a veia jugular externa. A FCP é comumente subdividida em 3 camadas: superficial, média e profunda. A camada superficial da FCP (CSFCP) circunda totalmente o conjunto dos elementos constituintes do pescoço e delamina-se para envolver, bilateralmente, os músculos esternocleidomastoideo, trapézio e as glândulas parótida e submandibular. A camada média da FCP (CMFCP) envolve os músculos pré-tiroideos, esófago, faringe, laringe, traqueia e glândula tiroide. É, por esse motivo, subdividida em 2 porções: muscular e visceral. A camada profunda da FCP, da mesma forma que a camada superficial, forma um revestimento completo da região, porém mais profundo, recobrindo os músculos escalenos, elevador da omoplata e esplênio da cabeça. É subdividida em 2 camadas denominadas fâscia pré-vertebral e fâscia alar. É sobre a CPFCP que se encontram os elementos do feixe vâsculo-nervoso do pescoço e o nervo frênico.

Os ECP são espaços formados entre as fâscias cervicais ou suas divisões, e podem ser divididos em espaços supra-hioideos, infra-hioideos e espaços localizados ao longo de todo o pescoço.

Acima do osso hioide, bilateralmente, temos os seguintes: espaço submandibular, subdividido em espaços submaxilar e sublingual, separados pelo músculo milo-hioideo; espaço mastigador, onde encontramos o ramo ascendente da mandíbula, o músculo masseter, a musculatura pterigóidea e porção inferior do músculo temporal; espaço parotídeo, bilateralmente, que contém a glândula parótida, o nervo facial e seus ramos, e os gânglios linfáticos profundos da região; espaço parafaríngeo, bilateralmente, subdividido em porções pré-estilóidea e pós-estilóidea, separadas pelo músculo tensor do véu palatino no nível da nasofaringe e pelo constritor da faringe no nível da orofaringe. O único ECP localizado exclusivamente abaixo do osso hioide é o espaço visceral anterior ou compartimento visceral do pescoço, formado pelas 3 camadas da FCP, onde estão contidas a glândula tiroide, a laringe, a faringe, a traqueia e o esófago cervical. Entre os espaços situados ao longo de todo o pescoço distinguem-se: o espaço retro-faríngeo, localizado entre a divisão visceral da CMFCP (posterior à faringe e ao esófago) e a fâscia alar da CPFCP. Esse espaço tem seu limite superior ao nível da base do crânio e seu limite inferior ao nível da 1.^a ou 2.^a vértebra torácica; o chamado *danger space*, imediatamente posterior ao espaço retro-faríngeo, localizado entre a fâscia alar da CPFCP e a fâscia pré-vertebral da CPFCP, estendendo-se da base do crânio até ao nível do diafragma; o espaço pré-vertebral, imediatamente posterior ao «*danger space*», localizado entre a fâscia pré-vertebral da CPFCP e a coluna cervical, estendendo-se da base do crânio ao cóccix; o espaço vascular ou espaço visceral vascular ou espaço visceral lateral, que contém o feixe vâsculo-nervoso principal do pescoço (artérias carótidas comum, interna e externa, veia jugular interna e nervo vago) e é formado por contribuição das 3 camadas da FCP.



Figura 2. Sinais inflamatórios da região cervical. Identificam-se exuberantes sinais inflamatórios da região cervical, com edema calor e rubor que se estendia em toda a região submentoniana até à articulação esterno-clavicular.

da região do osso hioide e submandibular direita, com evidência de saída de conteúdo purulento. As punções aspirativas na região do polo inferior da amígdala direita foram negativas. A doente iniciou insulinoaterapia à admissão, sob orientação da endocrinologia e evoluiu de forma favorável, sem intercorrências intra/pós-operatórias.

Tabela 1

Estudo analítico da doente

Análises	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina	11,9	12,0-16,0 (g/dL)
Plaquetas	289	150-400 ($\times 10^9/L$)
Leucócitos	16,80	4,0-11,0 ($\times 10^9/L$)
Neutrófilos	78,5	53,8-60,8 (%)
Linfócitos	10,0	4,7-8,7 (%)
PCR	430,7	<3,0 (mg/L)
Ureia	34	10-50 (mg/dL)
Creatinina	0,60	0,6-1,1 (mg/dL)
AST	21	10-31 (U/L)
ALT	22	10-31 (U/L)
GGT	24	7-31 (U/L)
HbA1c	9,2	4,0-6,0 (%)
Glicose	231	75-110 (mg/dL)
Excreção urinária de albumina em sedimento ocasional	41,4	<30 (mg/g Cr)

As zaragatoas do pús da região cervical revelaram exames bacteriológico, micológico e micobacteriológico (*Ziehl-Neelsen* e exame cultural) negativos.

No 5.º dia pós-operatório, observou-se queda de 4g/L de hemoglobina (Hb = 7,9 g/L), sem perdas hemáticas visíveis. Efetuou transfusão de 2 unidades de concentrado eritrocitário e endoscopia digestiva alta, que revelou suspeita de neoformação gástrica sem sinais de hemorragia ativa. As biópsias de mucosa gástrica realizadas revelaram úlcera gástrica em cicatrização, sem sinais de malignidade, pelo que a doente foi orientada pela cirurgia geral para estudo em ambulatório.

Oito dias após o internamento, teve alta com insulinoaterapia e bom controlo metabólico, orientada para consulta externa de cirurgia geral, endocrinologia e otorrinolaringologia, e medicada com amoxicilina/ácido clavulânico por mais 8 dias.

Cerca de 10 dias após a alta recorreu de novo ao serviço de urgência do nosso centro hospitalar por dor e tumefacção ao nível da região tiroideia com rubor e flutuação, sem febre nem compromisso respiratório. Analiticamente, apresentava parâmetros sistémicos de inflamação e a ecografia mostrou coleção cervical anterior volumosa, cujos planos mais profundos não eram acessíveis por ecografia. Efetuou TC cervical que revelou celulite cutânea e volumoso abscesso nos planos anteriores do pescoço, com cerca de 12 cm de extensão, sendo o seu diâmetro transversal máximo

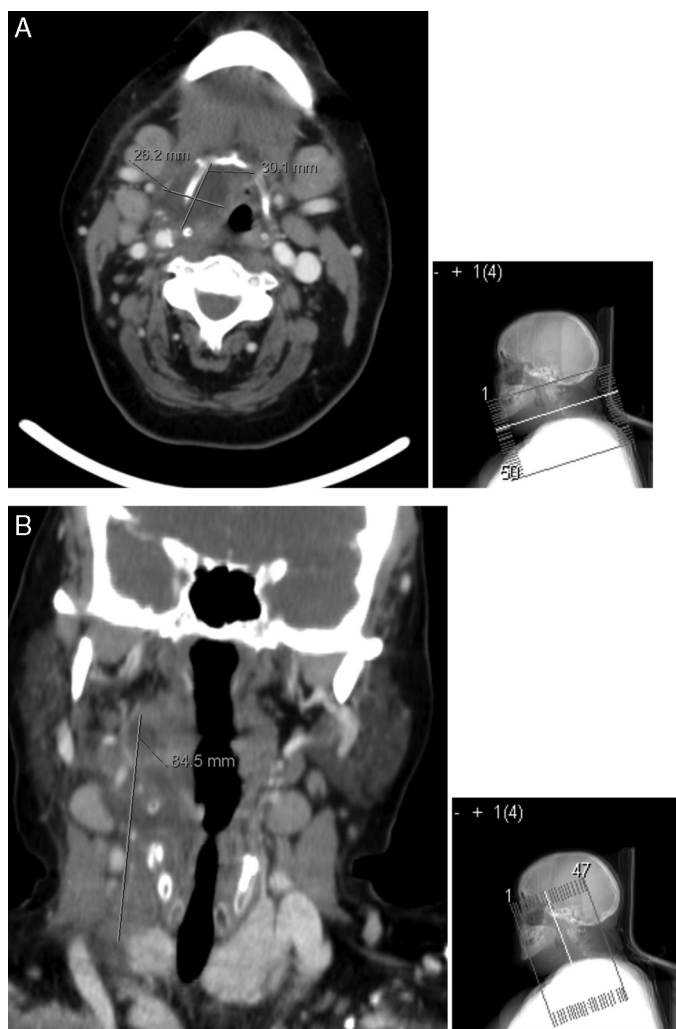


Figura 3. TC cervical. A: o abscesso envolve a metade direita do osso hioide, com um diâmetro máximo a este nível de 30 mm e com ligeira compressão da via aérea superior. B: observa-se uma extensão longitudinal de 85 mm.

de cerca de 45 mm e estendendo-se desde o plano imediatamente abaixo do maxilar inferior até quase ao plano das clavículas (fig. 4). Foi internada no serviço de otorrinolaringologia e submetida a nova drenagem cirúrgica, que decorreu sem intercorrências. O exame histológico do material suspeito identificou alterações compatíveis com processo inflamatório agudo necrosante, e as culturas bacteriológicas, micológicas e micobacteriológicas do pús foram negativas. No dia seguinte, por manter drenagem purulenta, fez-se incisão inferior do pescoço, para permitir drenagem mais eficaz sem acumulação de pús no fundo de saco inferior, e iniciou antibioterapia endovenosa com imipenem/cilastatina, que manteve durante 8 dias. Os procedimentos decorreram sem intercorrências pós-operatórias e a TC cervical, uma semana após admissão, revelou apenas densificação dos planos cervicais anteriores, pré-osso hioide e anteriormente à cartilagem tiroide, em relação com alterações inflamatórias/pós-cirúrgicas, gânglios cervicais reativos, sem evidência de coleções cervicais e sem alterações tomodensitométricas das glândulas tiroideia, submandibulares e parótidas. A doente evoluiu clínica e analiticamente de forma favorável, tendo tido alta para consulta externa, com bom controlo glicémico sob insulino-terapia.

Foi observada posteriormente em consulta de endocrinologia, tendo sido otimizado o controlo metabólico. Quatro meses após o último internamento, apresentava HbA1c = 7,1% (Hb = 13,8 g/dL) sob metformina 2.000 mg/dia e insulina insulatard 36 unidades

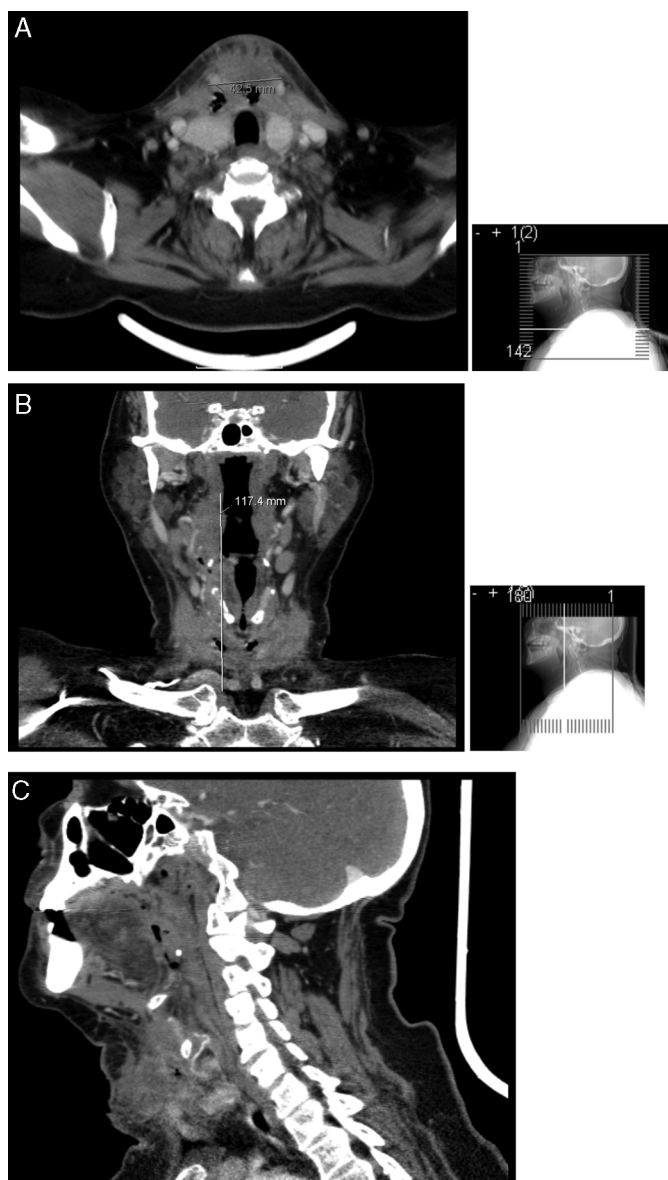


Figura 4. TC cervical do segundo internamento. Observa-se um diâmetro transverso máximo de 42,5 mm (A), com uma extensão máxima de cerca de 120 mm até ao plano das clavículas (B). Em C são evidentes as alterações características de celulite cutânea a nível da região cervical.

de manhã e 20 unidades à ceia. Na consulta de reavaliação de otorrinolaringologia apresentava resolução completa do processo inflamatório, pelo que teve alta da consulta externa, orientada para estomatologia para tratamento das peças dentárias.

Comentários

Descrevemos o caso clínico de uma doente diabética com mau controlo metabólico que foi internada 2 vezes por um mesmo abscesso cervical profundo, com necessidade de drenagem cirúrgica e antibioterapia empírica de largo espectro, sem que se tenha identificado microrganismo patogénico, nem ponto de partida de infeção.

Os abscessos cervicais profundos começam, muitas vezes, com quadro clínico de celulite dos tecidos moles numa área isolada, adjacente ao ponto de partida da infeção. Num indivíduo imunocompetente, as fáscias cervicais do pescoço e a resposta imunitária em princípio previnem a progressão da infeção. Contudo,

a hiperglicemia sistêmica e, portanto, o mau controlo metabólico comprometem a resposta imunitária, incluindo a função dos neutrófilos (resultando num compromisso da fagocitose e diminuição da ação bactericida), a imunidade celular e a função do complemento^{4,15}. Assim, no doente diabético, as complicações podem surgir, exacerbando o quadro clínico, exigindo várias drenagens cirúrgicas, muitas vezes sem isolamento de agente nem identificação do foco séptico original, internamentos prolongados e aumento da morbimortalidade, sendo essencial o bom controlo metabólico para a abordagem da infeção^{1,4,15,16}. No caso descrito, a doente apresentava uma HbA1c à admissão de 9,2%, sob 3 antidiabéticos orais em doses submáximas, tendo iniciado insulino terapia.

Os resultados bacteriológicos foram sempre negativos, provavelmente por se ter instituído precocemente antibioterapia de largo espectro. Relativamente à pesquisa do bacilo de Koch, em Portugal, sobretudo na região do grande Porto, a prevalência da tuberculose é ainda importante. Em 2009, estimava-se uma prevalência de 13% e uma incidência de 24 casos/100 mil habitantes no país, que não lhe confere a categoria de país de baixa incidência (<20 casos/100 mil habitantes)¹⁹, números estes obtidos através das notificações obrigatórias e, como tal, poderão estar subestimados. Os abscessos cervicais profundos podem ser originados por tuberculose ganglionar, sendo essencial, no nosso país, a sua exclusão.

Quanto ao ponto de partida da infeção, neste caso em concreto, a doente apresentava celulite com uma semana de evolução do espaço submentoniano. Embora não se identificasse o ponto de partida, dada a faixa etária, o mau estado das peças dentárias e a localização da celulite, poderá ter sido dentário (mandibular).

O diagnóstico deve ser atempado, sendo atualmente a sua localização e a de eventuais complicações associadas mais acessível e rápida graças à imagiologia⁹. O tratamento inclui antibioterapia endovenosa, manutenção da via aérea patente e otimização do controlo metabólico³. O tratamento médico deve ser dirigido ao microrganismo identificado. Enquanto se aguarda o isolamento cultural, a antibioterapia deve ser instituída de forma empírica e com espectro que abranja bactérias gram positivas e negativas, assim como anaeróbios²⁰. Frequentemente, as infeções são polimicrobianas²¹.

O tratamento cirúrgico está indicado em doentes com compromisso da via aérea, abscessos > 3 cm localizados ao nível dos espaços paravertebral, visceral anterior ou espaços vasculares, ou quando 2 ou mais espaços cervicais profundos são envolvidos pela infeção, doentes com mediastinite ou trombose da veia jugular interna e quando não há resposta à antibioterapia endovenosa nas primeiras 24–48 horas^{13,14,22}.

O controlo metabólico desta doente foi também prioritário no tratamento, tendo sido instituída insulino terapia. O controlo glicémico adequado em situações agudas de infeção está recomendado, permitindo melhor e mais atempada resolução infecciosa, evitando complicações graves e aumento da morbimortalidade²¹.

Com este caso clínico, os autores pretendem chamar à atenção para a maior suscetibilidade dos doentes diabéticos para formarem abscessos cervicais profundos, com pontos de partida em infeções tão comuns como as dentárias ou das vias respiratórias superiores, sobretudo em doentes com mau controlo metabólico, idosos e, eventualmente, outras comorbilidades que aumentem o risco. São quadros clínicos mais exuberantes, muitas vezes com apresentações atípicas, implicando atraso no diagnóstico. O prognóstico é pior e os doentes necessitam, muitas vezes, de várias drenagens cirúrgicas pelas dimensões e localizações dos abscessos, exigem mais dias de internamento e antibioterapia endovenosa de largo espectro. As complicações podem ser letais, pela rápida progressão através dos espaços cervicais profundos, podendo comprometer a via aérea e alcançar outras estruturas como o mediastino, pericárdio e todo o organismo (sépsis). O bom controlo metabólico, a educação do doente, a higiene bucodentária, o

diagnóstico precoce, a referenciação a especialidade quando assim se impõe, o tratamento medicocirúrgico atempado e adequado, e a manutenção da via aérea patente são pontos fundamentais a assegurar para o sucesso da terapêutica.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

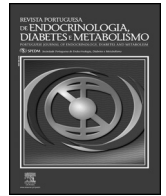
Agradecimentos

À Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, que permitiu a apresentação do trabalho em congresso internacional, através da atribuição de bolsa.

Referências

- Melmed S Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th edition Saunders Elsevier; 2011. p. 1462–551. Cap. 33.
- Osborn TM, Assael LA, Bell RB. Deep space neck infections: Principles of surgical management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(3):353–65.
- Obregón-Guerrero G, Martínez-Ordaz JL, Moreno-Aguilera E, Ramírez-Martínez M, Peña-García JF, Pérez-Álvarez C. Deep neck abscess. Factors related to reoperation and mortality. *Cir Cir.* 2013;81(4):299–306.
- Huang TT, Tseng FY, Liu TC, Hsu CJ, Chen YS. Deep neck infection in diabetic patients: Comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(6):943–7.
- Costa L, Larangeiro J, Pinto Moura C, Santos M. Foreign body ingestion: Rare cause of cervical abscess. *Acta Med Port.* 2014;27(6):743–8.
- Horváth T, Horváth B, Varga Z, Liktor B Jr, Szabadka H, Csákó L, Liktor B. Severe neck infections that require wide external drainage: Clinical analysis of 17 consecutive cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(11):3469–74.
- Motahari SJ, Poormoosa R, Nikkah M, Bahari M, Shirazy SM, Khavarinejad F. Treatment and prognosis of deep neck infections. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(S1):134–7.
- Caccamese JF Jr, Coletti DP. Deep neck infections: Clinical considerations in aggressive disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(3):367–80.
- Terzi A, Scolozzi P. Deep neck abscesses of dental origin: The impact of Streptococcus group Milleri. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(10):2771–4.
- Tracy M, Wanhaita A, Shuhatovich Y, Goldsmith EA, Clarridge JE 3rd, Musher DM. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized Streptococcus milleri group strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(5):1511–4.
- Wang LF, Kuo WR, Tsai SM, Huang KJ. Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: A review of one hundred ninety-six cases. *Am J Otolaryngol.* 2003;24(2):111–7.
- Lee YQ, Kanagalingam J. Deep neck abscesses: The Singapore experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(4):609–14.
- Motahari S, Poormoosa R, Nikkah M, Bahari M, Shirazy SM, Khavarinejad F. Treatment and prognosis of deep neck infections. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(S1):134–7.
- Bakir S, Tanriverdi MH, Gun R, Yorgancilar AE, Yildirim M, Tekbas G, et al. Deep neck space infections: A retrospective review of 173 cases. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(1):56–63.
- Daramola OO, Flanagan CE, Maisel RH, Odland RM. Diagnosis and treatment of deep neck space abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(1):123–30.
- Vieira F, Allen SM, Stocks RM, Thompson JW. Deep neck infection. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(3):459–83.

17. Marioni G, Staffieri A, Parisi S, Marchese-Ragone R, Zuccon A, Staffieri C, et al. Rational diagnostic and therapeutic management of deep neck infections: Analysis of 233 consecutive cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(3):181–7.
18. Durazzo MD, Pinto FR, Loures MS, Volpi EM, Nishio S, Brandão LG, et al. Deep neck spaces and their significance in cervical infections. *Rev Assoc Med Brasil.* 1997;43(2):119–26.
19. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose, março/2010, Direção Geral de Saúde, Ministério da Saúde de Portugal [acesso a 1 de fevereiro 2015]. Disponível em: www.min-saude.pt.
20. Ridder GJ, Maier W, Kinzer S, Teszler CB, Boedeker CC, Pfeiffer J. Descending necrotizing mediastinitis: Contemporary trends in etiology, diagnosis and management, and outcome. *Ann Surg.* 2010;251(3):528–34.
21. Lin HT, Tsai CSS, Chen YL, Liang JG. Influence of diabetes mellitus on deep neck infection. *J Laryngol Otol.* 2006;120(8):650–4.
22. Brook I. Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(2):355–91.
23. Netter FH. *Netter's Atlas of Human Anatomy.* 6 edition Elsevier; 2014.



Prática clínica

Adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica – introdução da técnica num hospital generalista



Carlos Serra^{a,b,*}, António Pereira Canudo^a e Ana Silvestre dos Santos^c

^a Serviço de Cirurgia Geral, Departamento de Cirurgia, Hospital dos SAMS, Lisboa, Portugal

^b Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

^c Serviço de Anestesiologia, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Hospital dos SAMS, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de maio de 2015

Aceite a 2 de fevereiro de 2016

On-line a 12 de março de 2016

Palavras-chave:

Adrenalectomia posterior

Retroperitoneoscópica

Cirurgia posterior

Keywords:

Posterior Adrenalectomy

Retroperitoneoscopic

Posterior surgery

R E S U M O

A adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica, técnica cirúrgica relativamente pouco utilizada na abordagem da glândula suprarrenal, parece apresentar algumas vantagens sobre a via transperitoneal, nomeadamente uma menor necessidade de analgesia, menor tempo operatório e menor tempo de recuperação global.

O principal óbice à adesão a esta via tem sido o escasso «domínio» que os cirurgiões gerais e endócrinos têm do espaço retroperitoneal.

Este trabalho tem como objetivo primordial a divulgação da técnica, descrevendo as dificuldades encontradas na sua implementação num hospital geral e analisando os primeiros 11 casos operados.

Com base nesta experiência inicial, identificam-se as condições consideradas indispensáveis para a execução segura da técnica.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Posterior Retroperitoneal Adrenalectomy–Introduction of the technique in a general hospital

A B S T R A C T

Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy, a seldom performed surgical approach to the adrenal glands seems to offer several advantages when compared with the transperitoneal approach. They include, among others, lesser need for analgesia, inferior surgical time and faster global recuperation period.

Its main drawback has been the fact that most general and endocrine surgeons are unfamiliar and feel uncomfortable when dealing with the retroperitoneal space area.

It is our main purpose with this paper to contribute to a better understanding and knowledge of this surgical procedure. The steps that led to its implementation among us are summarily described. Our first eleven patients are reported.

This approach is discussed at the light of our experience and the verified outcomes, particularly in what concerns the technical and logistic conditions that are deemed mandatory to allow it to be properly and safely performed.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: caaserra@me.com (C. Serra).

Introdução

A localização anatômica da glândula suprarrenal no espaço retroperitoneal levou a que nunca existisse consenso sobre a sua melhor abordagem cirúrgica.

As virtudes e defeitos das vias anterior (ou ântero-lateral) e posterior têm dividido os cirurgiões envolvidos no tratamento da patologia suprarrenal ao longo dos anos.

Em 1992, Gagner realizou a primeira adrenalectomia por via laparoscópica transperitoneal, a qual rapidamente se tornou técnica «gold standard» para abordagem da glândula suprarrenal por patologia benigna. As vantagens da técnica sobre as alternativas abertas eram inquestionáveis: menor dor no pós-operatório, menor tempo de internamento, mais rápido retorno às atividades físicas e laborais, menores perdas sanguíneas¹.

Pouco tempo depois, começaram a surgir relatos de adrenalectomias efetuadas por via retroperitoneoscópica, essencialmente provenientes de grupos que privilegiavam a abordagem posterior aberta, acompanhando a natural tendência para uma menor invasibilidade dos procedimentos^{2,3}.

A popularização e standardização da técnica deveu-se, em grande parte, aos trabalhos de Walz, que sustentado em estudos fisiológicos demonstrou a tolerância dos pacientes a pressões de insuflação elevada (> 20 mm Hg), essenciais à criação do espaço de trabalho^{4,5}.

Esta técnica permite, de facto, um acesso direto e rápido à glândula, mesmo em pacientes com cirurgias abdominais prévias e/ou com índices de massa corporal elevados.

Estudos subsequentes mostraram uma diminuição do tempo operatório, do tempo de recuperação global e da utilização de analgésicos, quando comparados com a via laparoscópica transabdominal^{6,7}.

A maior limitação técnica está relacionada com as dimensões do tumor, tornando-se o ato cirúrgico mais difícil em tumores maiores de 6 cm, facto que, no entanto, não constitui contraindicação para um cirurgião experiente na mesma⁸.

O carcinoma adrenocortical, face às características de invasibilidade que apresenta, continua a ter indicação para cirurgia aberta, já que esta oferece maior probabilidade de cura aos pacientes⁹.

A maior dificuldade para a popularização da adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica tem sido a menor familiarização com o espaço retroperitoneal por parte dos cirurgiões gerais e endócrinos, contrariamente aos urologistas que utilizam frequentemente abordagens retroperitoneais em cirurgia renal.

A ausência de referências anatômicas tem sido referida como o principal fator dissuasor para a adoção da técnica.

Atualmente, menos de 20% das adrenalectomias efetuadas por técnicas minimamente invasivas são efetuadas por esta via¹⁰, sendo que, em Portugal, só temos conhecimento de outro centro onde foi tentada esta abordagem.

Este trabalho pretende contribuir para a divulgação da técnica junto da comunidade científica nacional, com base no relato da experiência adquirida na implementação desta no Hospital dos SAMS (Serviços de Assistência Médico-social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas), reportando os primeiros 11 casos, efetuados pelos autores entre dezembro de 2012 e março de 2015.

O início

O Hospital dos SAMS, com 120 camas, é um hospital de âmbito geral, que dispõe de todas as valências médicas e cirúrgicas, incluindo uma unidade de cuidados intensivos, permitindo uma quase completa autonomia no tratamento dos seus utentes.

A organização do departamento de cirurgia, não comportando pela sua dimensão uma divisão em unidades funcionais, não pode,

contudo, deixar de acompanhar a tendência universal para a subespecialização, com a criação de consultas autónomas de que a consulta de cirurgia endócrina foi uma das pioneiras, permitindo uma referência prioritária dos pacientes.

No âmbito dessa subespecialização, o primeiro autor deste artigo teve oportunidade de efetuar a aprendizagem da técnica junto do Professor Doutor Martin K. Walz.

Em dezembro de 2012, efetuámos no Hospital dos SAMS a primeira adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica, que decorreu sem intercorrências.

Este sucesso inicial foi seguido por 2 insucessos relativos, já que, nos 2 pacientes subsequentes, a instabilidade hemodinâmica dos mesmos obrigou à conversão para via posterior aberta, em ambos os casos no início da cirurgia, sem qualquer intercorrência cirúrgica justificativa.

Estas ocorrências levaram-nos a solicitar junto do departamento de anestesiologia do hospital a deslocação de um elemento ao mesmo centro, para melhor perceção das especificidades anestésicas da técnica, nomeadamente face ao posicionamento em decúbito ventral e ao pneumoretroperitoneu com elevadas pressões de insuflação, permitindo o reinício da técnica com uma confiança acrescida.

Os seguintes 8 pacientes foram operados sem intercorrências major, anestésicas ou cirúrgicas.

Técnica operatória

Após a indução da anestesia geral e intubação orotraqueal – em que é necessária particular atenção à fixação do tubo orotraqueal para impedir a sua deslocação durante o decúbito ventral –, são colocados os acessos vasculares: cateter venoso central (todos os casos) e linha arterial radial (feocromocitoma ou suspeita do mesmo).

Também a algaliação é efetuada em todos os pacientes por rotina, sendo retirada cerca de 4 horas após a cirurgia.

O paciente é posicionado em decúbito ventral, com as coxas e joelhos fletidos cerca de 90- 100°, com o abdómen contido em «moldura» (utilizada habitualmente em cirurgia da coluna vertebral [fig. 1]).

A primeira incisão cutânea, com cerca de 2 cm, é efetuada sobre a ponta da 12.^a costela. Após preparação do tecido subcutâneo e músculo por dissecação roma, o espaço retroperitoneal é facilmente acessível por perfuração digital da fâscia dorsolombar. A dissecação digital nesse plano permite criar o espaço necessário à colocação de trocarte de 5 mm em posição lateral



Figura 1. Posicionamento do doente.

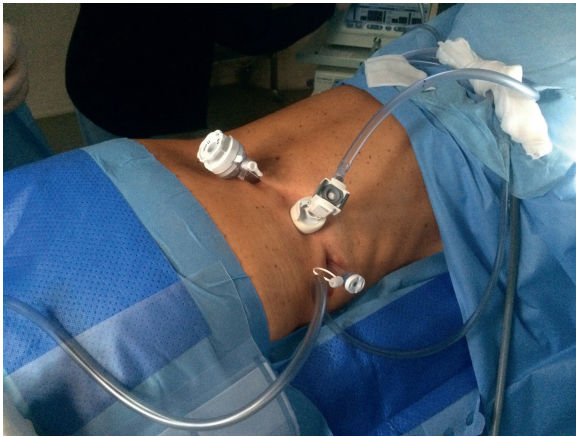


Figura 2. Colocação dos trocartes.

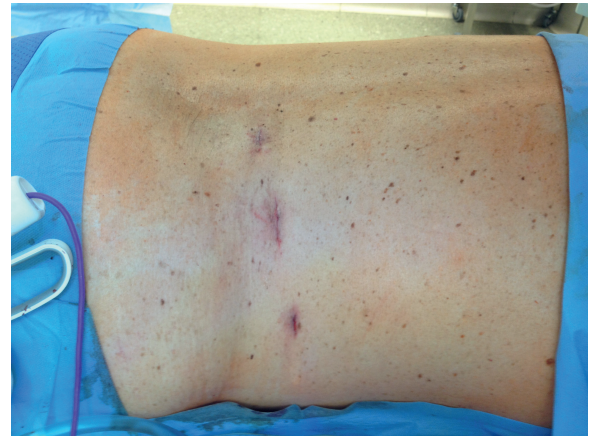


Figura 3. Aspecto pós-operatório.

(aproximadamente abaixo da ponta da 11.^a costela), controlada pela introdução do dedo indicador da mão direita na incisão inicial (porta lateral).

A terceira incisão (10 mm) é efetuada cerca de 4-5 cm abaixo da primeira, lateralmente ao bordo dos músculos paravertebrais, permitindo a colocação de trocarte de 10 mm (porta medial).

Na incisão inicial é colocado trocarte de balão de 10 mm, para impedir a fuga de gás (porta mediana [fig. 2]).

A este trocarte é acoplado o tubo de insuflação, iniciando-se a criação de pneumoretroperitônio, com uma pressão de 20-25 mm Hg.

Esta pressão é essencial à criação do espaço de trabalho e pode mesmo ser aumentada para valores superiores, sem repercussão hemodinâmica significativa.

A intervenção começa com a colocação de ótica de 30° na porta mediana.

Com um «grasper» colocado na porta lateral, penetra-se a fásia de Gerota e libertam-se as aderências em redor do trocarte medial, sendo esta dissecação ajudada pela pressão exercida pelo dióxido de carbono.

Após a criação do espaço de trabalho, a ótica é colocada na porta medial. Na porta lateral é utilizado um «grasper», servindo este essencialmente para retração do rim, e na porta mediana é colocado o dispositivo de coagulação bipolar avançado Ligasure®, com o qual é efetuada toda a dissecação e coagulação vascular.

As referências fundamentais para a cirurgia tornam-se então visíveis: músculos paravertebrais mediantemente, peritônio lateralmente, diafragma superiormente, polo superior do rim inferiormente.

O passo seguinte, de importância fundamental, é a identificação do polo superior do rim e sua mobilização, sobretudo do lado esquerdo, onde a suprarrenal tem frequentemente uma posição anterior face ao rim. Nesta fase não se pretende identificar a glândula, frequentemente envolvida em gordura, já que a sua posição é constante.

Uma ampla mobilização renal é essencial para a exposição da veia suprarrenal.

A libertação das aderências mediais entre a glândula e os músculos paravertebrais, incluindo a coagulação das arteríolas provenientes da aorta, com utilização do Ligasure®, ajuda na identificação da veia cava inferior à direita e veia frênica à esquerda, já que as veias suprarrenais entram na glândula pelo lado medial, habitualmente na sua superfície anterior.

A veia suprarrenal é selada com aplicação do Ligasure® ou clips.

Após completar a libertação das aderências entre a gordura peridrenal e o peritônio e músculos paravertebrais, a glândula fica

livre, sendo retirada com saco de extração de órgãos pela porta mediana. Após revisão da hemóstase, retiram-se os trocartes.

Os defeitos fasciais das portas de 10 mm são encerrados com sutura reabsorvível, sendo a pele aproximada com sutura intradérmica (fig. 3).

Os cuidados pós-operatórios dependem essencialmente da patologia que motivou a intervenção, exigindo os tumores funcionantes habitualmente maiores cuidados que os não funcionantes.

A maioria dos pacientes tolera dieta normal 4-6 horas após cirurgia, estando capacitados para deambular no mesmo período de tempo.

O procedimento é pouco doloroso, sendo as necessidades analgésicas reduzidas.

Casos clínicos

Entre outubro de 2012 e março de 2015, foram operados no Hospital dos SAMS 13 pacientes por patologia suprarrenal, sendo 2 por via laparoscópica ântero-lateral, 9 por via retroperitoneoscópica posterior e 2 por via posterior aberta (ambos conversões precoces de via retroperitoneoscópica)

A opção pela via ântero-lateral foi tomada, num caso, pela dimensão do tumor e, no outro, pela necessidade de proceder a colecistectomia no mesmo tempo operatório. Em ambos os casos foi efetuada adrenalectomia direita.

Os 11 casos abordados por via posterior (tabela 1) apresentavam os seguintes diagnósticos:

Metástases suprarrenais 4

carcinoma da bexiga – 1
carcinoma do rim – 1
carcinoma do pulmão – 2

Feocromocitoma 2

Adenoma não funcionante 2

Aldosteronoma 2

Adenoma produtor de cortisol 1

Os doentes com metástases suprarrenais foram discutidos na reunião de decisão terapêutica oncológica semanal do hospital.

Os restantes pacientes foram referenciados pela consulta de endocrinologia, sendo a indicação cirúrgica discutida com os endocrinologistas da instituição.

Todos os pacientes foram avaliados pelo nosso protocolo de avaliação dos nódulos suprarrenais, que inclui os doseamentos de aldosterona e renina plasmática, doseamentos de cortisol plasmático e prova de supressão com dexametasona, doseamentos de catecolaminas e metanefrinas urinárias e séricas.

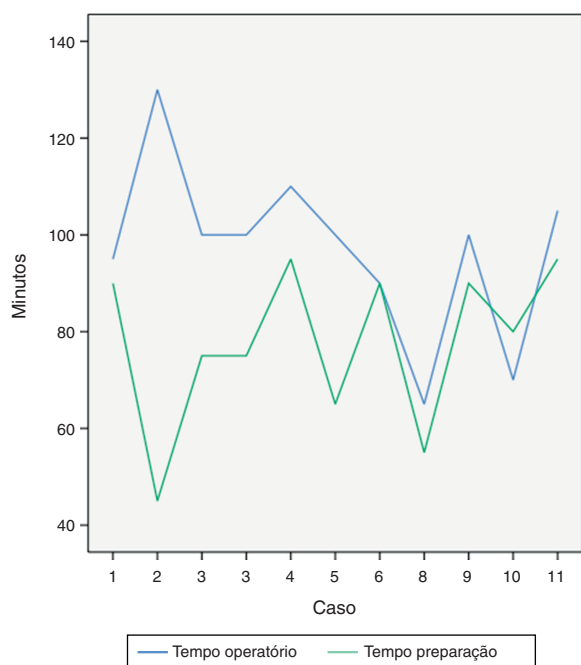


Figura 4. Distribuição dos tempos operatórios e de preparação.

A média etária foi de 64 anos (min. 49; máx. 83), sendo 8 pacientes do sexo masculino e 3 pacientes do sexo feminino.

Todos os doentes foram internados na véspera da cirurgia, com exceção dos casos de feocromocitoma, internados 8 dias antes para preparação com fenoxibenzamida (bloqueio alfa adrenérgico).

Em 2 pacientes não foi possível completar o procedimento por via retroperitoneoscópica, por enfisema subcutâneo com instabilidade hemodinâmica (caso 2) e dificuldade ventilatória (caso 3), sendo que, neste último, não foi possível sequer iniciar o procedimento da forma prevista, sendo efetuada cirurgia aberta por imposição anestésica.

O tempo de preparação operatória (considerado o período entre a entrada do paciente na sala e a primeira incisão cutânea) variou entre 45–95 minutos (média: 78 minutos).

O tempo cirúrgico (considerado entre a primeira incisão cutânea e o final do encerramento das feridas operatórias) variou entre 65–130 minutos (média: 97 minutos [fig. 4]).

As perdas hemáticas intraoperatórias variaram entre 20–200 ml (média: 82 ml).

Com exceção dos pacientes operados por feocromocitoma, que necessitaram de um internamento pós-operatório prolongado para reequilíbrio tensional, os doentes em que o procedimento foi completado por via retroperitoneoscópica tiveram alta ao 2.º dia. Ambos

Tabela 1
Dados dos pacientes operados

Caso	Idade	Sexo	BMI	Lado	Diagnóstico	Dimensão
1	73	M	25	E	Metástase	7
2	63	F	40	E	Adenoma	6
3	83	M	25	E	Metástase	6
4	49	M	39	E	Feocromocitoma	6
5	56	M	18	D	Metástase	3,5
6	65	M	28	E	Metástase	8
7	56	M	28	D	D. Conn	0,8
8	67	M	26	D	D. Conn	3
9	59	F	23	D	Feocromocitoma	5,5
10	56	F	25	E	Adenoma funcionante	3
11	77	M	24	D	Adenoma	5

os doentes convertidos para via posterior aberta tiveram alta ao 4.º dia pós-operatório.

Todos efetuaram analgesia com metamizol magnésico endovenoso, efetuando em média 4 administrações de analgésico.

Não foi observada mortalidade.

Num paciente observou-se um pneumotórax do lado contralateral ao procedimento, relacionado com a colocação do cateter venoso central, prontamente drenado, sem outras complicações.

Noutro doente observou-se um hematoma subcutâneo que não necessitou tratamento.

Em 3 pacientes verificou-se a presença de enfisema subcutâneo, rapidamente reabsorvido, sem implicações clínicas.

Três dos 4 pacientes com metástases suprarrenais não apresentam evidência de recidiva local (follow-up 15–24 meses), nem aparecimento de novos focos metastáticos.

Um paciente com metástase de neoplasia da bexiga (carcinoma neuroendócrino de grandes células) apresentou recidiva na loca suprarrenal.

Discussão

A adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica não tem sido adotada pela maioria dos cirurgiões envolvidos no tratamento da patologia da glândula suprarrenal, estimando-se que, nos Estados Unidos, menos de 20% das adrenalectomias sejam efetuadas por esta via.

Mais que a ausência de referências anatómicas, são o pouco domínio e relativo desconhecimento que a generalidade dos cirurgiões gerais e endócrinos têm do espaço retroperitoneal que contribuem para a não adoção de uma via que tem algumas vantagens, nomeadamente no que se refere à dor pós-operatória, tempo de internamento e retorno à atividade física.

A implementação desta técnica no nosso hospital teve como dificuldade acrescida a inexistência em Portugal de qualquer centro com experiência na mesma, o que nos levou a procurar formação junto do cirurgião que a popularizou.

Esta mesma estratégia fora anteriormente seguida pela maioria dos grupos que adotaram a técnica.

A presença em Essen, junto do Professor Walz, permitiu-nos a aquisição das competências técnicas e da confiança necessária à execução da cirurgia.

A experiência existente no nosso hospital em cirurgias com o paciente posicionado em decúbito ventral, nomeadamente neurocirurgia e ortopedia, levaram-nos a considerar estarem reunidas as condições cirúrgicas e anestésicas para iniciarmos a técnica. Esta desvalorização inicial das particularidades e repercussões fisiológicas do posicionamento e do pneumoretroperitoneu terá contribuído para os 2 casos em que houve necessidade de recorrer a via aberta.

A análise posterior destes casos, em que nada de relevante ocorreu com os pacientes na perspetiva do cirurgião, tornou evidente a necessidade de formação específica também para os anestesistas envolvidos.

Não sendo significativas as repercussões hemodinâmicas e ventilatórias da técnica, estas parecem até ser vantajosas na perspetiva anestesiológica, nomeadamente através de uma melhor adequação das trocas gasosas a nível pulmonar, desde que o aumento da absorção de CO₂ seja compensado por um aumento na frequência ventilatória¹¹.

Por comparação com as experiências iniciais de outros grupos que praticam esta técnica, o tempo de preparação dos doentes, período entre a entrada na sala de operações e a primeira incisão cutânea, foi excessivamente elevado, à custa essencialmente dos cuidados no posicionamento, podendo, no entanto, este tempo ser

muito reduzido com o treino de todos os elementos envolvidos, que idealmente deverão ser os mesmos, o que não aconteceu nos casos presentes em relação a parte do staff.

Do ponto de vista técnico, não encontramos dificuldades particulares na identificação das referências anatómicas, mesmo em pacientes com BMI elevado.

A necessidade de pressões de insuflação elevadas deve ser salvaguardada na programação da cirurgia, já que nem todos os insufladores existentes no mercado permitem pressões superiores a 20 mm Hg, que poderão ser necessárias, sobretudo em doentes obesos.

Os resultados obtidos no conjunto dos pacientes são consistentes com os de outros grupos, se comparados em relação à mesma fase da curva de aprendizagem, em relação aos tempos cirúrgicos^{12,13,14,15}.

Estando quase todos estes doentes retirados da vida profissional ativa, não beneficiaram de uma das grandes vantagens da técnica: o mais rápido retorno ao trabalho.

Em relação aos tempos de internamento, os mesmos poderão ter sido ligeiramente superiores aos de outros grupos, sendo condicionados pelo facto de a maioria dos doentes residir longe do hospital e da natural retração do cirurgião perante uma cirurgia em fase de implementação.

Conclusões

A análise da implementação da adrenalectomia posterior retroperitoneoscópica no Hospital dos SAMS mostra que a mesma pode ser efetuada em segurança, desde que estejam assegurados os seguintes pressupostos:

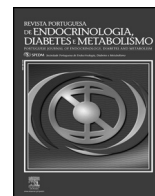
- equipa cirúrgica experiente em cirurgia laparoscópica e da suprarrenal;
- anestesiológista experiente em cirurgia com paciente em decúbito ventral e conhecedor das alterações ventiladoras e hemodinâmicas da técnica;
- apoio efetivo por endocrinologia, cardiologia e oncologia;
- formação em centro de referência;
- seleção adequada dos pacientes;
- existência de material adequado, nomeadamente insuflador que permita pressões elevadas de insuflação.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Surg Clin North Am.* 1996;76(3):523–37.
2. Walz MK, Peitgen K, Hoermann R, Giebler RM, Mann K, Eigler FW. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: Results of 30 adrenalectomies in 27 patients. *World J Surg.* 1996;20(7):769–74.
3. Fernández-Cruz L, Saenz A, Taura P, Benarroch G, Astudillo E, Sabater L. Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy: Is it advantageous? *Surg Endosc.* 1999;13(1):86–90.
4. Giebler RM, Walz MK, Peitgen K, Scherer RU. Hemodynamic changes after retroperitoneal CO₂ insufflation for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Anesth Analg.* 1996;82(4):827–31.
5. Giebler RM, Kabatnik M, Stegen BH, Scherer RU, Thomas M, Peters J. Retroperitoneal and intraperitoneal CO₂ insufflation have markedly different cardiovascular effects. *J Surg Res.* 1997;68(2):153–60.
6. Lee CR, Walz MK, Park S, Park JH, Jeong JS, Lee SH, et al. A comparative study of the transperitoneal and posterior retroperitoneal approaches for laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2629–34.
7. Constantinides VA, Christakis I, Touska P, Palazzo FF. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* 2012;99(12):1639–48.
8. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140(6):943–8, discussion 948–50.
9. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15 Suppl 1:1–20.
10. Bellantone, R.R., M.; De Crea, C., *Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy, in Surgery of the Adrenal Gland*, A.B. Valeri, C; Bellantone, R.; Lombardi, C, Editor. 2013, Springer. p. 135–143.
11. Sasagawa I, Suzuki H, Izumi T, Shoji N, Nakada T, Takaoka S, et al. Influence of carbon dioxide on respiratory function during posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy in prone position. *Eur Urol.* 1999;36(5):413–7.
12. Perrier ND, Kennamer DL, Bao R, Jimenez C, Grubbs EG, Lee JE, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: Preferred technique for removal of benign tumors and isolated metastases. *Ann Surg.* 2008;248(4):666–74.
13. Miller JA, Kwon DS, Dkeidek A, Yew M, Hisham Abdullah A, Walz MK, et al. Safe introduction of a new surgical technique: Remote telerobotics for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *ANZ J Surg.* 2012;82(11):813–6.
14. Cabalag MS, Mann GB, Gorelik A, Miller JA. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: Outcomes and lessons learned from initial 50 cases. *ANZ J Surg.* 2015;85(6):478–82.
15. Barczyński M, Konturek A, Gołkowski F, Cichoń S, Huszno B, Peitgen K, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: A comparison between the initial experience in the invention phase and introductory phase of the new surgical technique. *World J Surg.* 2007;31(1):65–71.



Prática clínica

Avaliação da implementação de uma consulta de cirurgia endócrina no litoral alentejano



Diogo Sousa^{a,*}, Miguel Allen^a, Ana Cruz^a, Diogo Marinho^a, Andreia Ferreira^a, Daniel Costa Santos^a, André Mateus^a, Pierpaolo Cusati^b, Vítor Rocha^a e José Augusto Martins^a

^a Serviço de Cirurgia, Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano (ULSLA), Santiago do Cacém, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Unidade Local de Saúde de Litoral Alentejano (ULSLA), Santiago do Cacém, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de setembro de 2015

Aceite a 7 de junho de 2016

On-line a 13 de julho de 2016

Palavras-chave:

Tiroide

Cirurgia

Tiroidectomia

Endocrinologia

R E S U M O

A Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano (ULSLA) serve uma área com cerca de 100.000 habitantes, sendo os doentes com patologia tiroideia observados pelos médicos dos cuidados de saúde primários e, quando necessário, referenciados a consulta de medicina interna, por não existir a especialidade de endocrinologia. Até 2010, a maioria dos doentes com indicação cirúrgica era diretamente referenciada para o Hospital São Bernardo (a 110 km de distância do Hospital do Litoral Alentejano). Em 2011, foi criada a consulta de cirurgia endócrina, passando a ser possível dar resposta a todas as solicitações. Apresenta-se a evolução da casuística desta patologia no Serviço de Cirurgia da ULSLA, com um total de 118 doentes operados de 2005–2014, 87% dos quais após a criação da consulta de cirurgia endócrina.

Realizou-se um estudo prospetivo (2011–2014) de todos os doentes submetidos a cirurgia tiroideia. Apresentam-se os dados demográficos, o tipo de intervenção efetuada, a caracterização citológica e histológica dos nódulos, bem como a morbilidade registada.

A consulta de Cirurgia Endócrina no Hospital do Litoral Alentejano – ULSLA, criada em 2011, começou a dar melhor resposta a este tipo de patologia. O protocolo de registo prospetivo permitiu uma avaliação fiel da atividade cirúrgica, sem perda de dados. Com dedicação de uma equipa a esta patologia foi conseguida uma resposta adequada às necessidades da população, com uma baixa morbilidade, de acordo com os parâmetros da literatura.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of the implementation of an endocrine surgery unit in Litoral Alentejano

A B S T R A C T

The Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano (ULSLA) covers a geographical area with 100.000 inhabitants. Given the absence of an Endocrinologist in our center, patients with thyroid disease are followed by the primary health care providers and referred to Internal Medicine when necessary. Until 2010, most of the patients who needed surgery were sent to the Hospital de São Bernardo (110 Km away from Hospital do Litoral Alentejano). In 2011, an Endocrine Surgery unit was created, which started to receive these patients. We present the data on the evolution of care to this condition in the Department of Surgery of the ULSLA, with a total of 118 patients operated from 2005 to 2014, 87% of which were operated on after the creation of this unit.

We performed a prospective (2011–2014) study of every patient submitted to thyroid surgery. The demographical data, the type of intervention performed, the cytological and histological characterization of the nodules, as well as the morbidity and mortality are presented.

Keywords:

Thyroid

Surgery

Thyroidectomy

Endocrinology

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: diogomdesousa@gmail.com (D. Sousa).

The Endocrine Surgery unit in the Hospital do Litoral Alentejano–ULSLA, created in 2011, started to give a better response to this type of condition. The prospective registry protocol allowed for an accurate evaluation of the surgical activity without loss of data. With the dedication of a team to this condition we achieved an adequate response to the population needs, with a low morbidity, according to the parameters found in literature.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano (ULSLA) serve uma área geográfica de cerca de 562 km², com cerca de 100.000 utentes distribuídos por 5 concelhos: Santiago do Cacém, Sines, Odemira, Alcácer do Sal e Grândola. Os doentes com patologia tiroideia são seguidos nos cuidados de saúde primários e referenciados à consulta de medicina interna quando necessário, em virtude da inexistência da especialidade de endocrinologia nesta ULS. A abordagem da patologia nodular da tiroide era, até 2010, realizada no Hospital de São Bernardo. Em 2011, foi criada a consulta de cirurgia endócrina na ULSLA, permitindo a abordagem especializada destes doentes.

Os nódulos da tiroide constituem um achado comum, com uma prevalência de 4-7% na população geral, que pode ir até aos 50-70% com a crescente avaliação por ecografia de alta resolução^{1,2}; sendo a maior parte de etiologia benigna, apenas 5-15% são malignos². A elevada prevalência desta patologia, bem como a maior dificuldade de acesso aos cuidados de saúde por parte da população envelhecida de uma área geográfica com regiões isoladas, motivaram a criação de uma consulta especializada que permitisse responder às necessidades particulares desta ULS.

A maior parte dos doentes foram referenciados pela especialidade de medicina geral e familiar e foram estudados na consulta de cirurgia endócrina, com o apoio da medicina interna sempre que justificado. Os critérios de referência são patologia nodular da tiroide com nódulos superiores a 1 cm ou inferiores, com critérios ecográficos de suspeição.

Material e métodos

Foi realizado um estudo prospetivo desde a criação da consulta (2011-2014), com recurso ao protocolo de registo de dados, de todos os doentes submetidos a cirurgia tiroideia na ULSLA. Desde 2011, a avaliação clínica de todos os doentes foi realizada na consulta de cirurgia endócrina, com avaliação da função tiroideia e ecografia da tiroide, citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), TC ou outros exames em casos selecionados, segundo as diretrizes da American Thyroid Association (ATA)³ de 2009. A CAAF foi efetuada sempre sob apoio ecográfico³ e na presença de anatomopatologista, por forma a reduzir o número de citologias não diagnósticas e evitar nova deslocação dos doentes ao hospital. A cintigrafia da tiroide foi utilizada apenas seletivamente, nomeadamente no contexto de doentes com bócio multinodular tóxico para orientação da CAAF e para estudo complementar de nódulos com CAAF de lesão folicular de significado indeterminado ou tumor folicular. As intervenções cirúrgicas foram realizadas pelos elementos da equipa de cirurgia endócrina e não foi utilizada neuromonitorização intraoperatória. Todos os doentes foram avaliados por laringoscopia, nos períodos pré e pós-operatório, em consulta de otorrinolaringologia. Em todos os casos de tiroidectomia total foi realizada suplementação com cálcio e vitamina D no período pós-operatório imediato, titulada de acordo com doseamento de calcemia.

Apresentam-se os dados demográficos, o tipo de intervenção efetuada, a caracterização citológica e histológica dos nódulos, bem como a morbidade registada.

Resultados

No período de 4 anos do estudo foram intervencionados 103 doentes, sendo 9 (8,7%) do sexo masculino e 94 (91,3%) do sexo feminino. Registou-se uma média de idades de 60 anos, variando entre 30-82 anos. A intervenção cirúrgica realizada foi predominantemente tiroidectomia total (66 doentes, 64%), seguida de lobectomia com istmectomia (35 doentes, 34%) e totalização de tiroidectomia em 2 doentes (1,9%). O tempo médio de internamento foi de 2 dias.

O diagnóstico citológico foi de benignidade em 76 doentes (73,8%), tumor folicular em 8 doentes (7,8%) e suspeita de malignidade em 2 doentes (1,9%); num caso, o material colhido foi insuficiente para diagnóstico, e em 16 casos (15,5%), não foi realizado diagnóstico citológico por se tratarem de casos de bócios multinodulares exuberantes com nódulos de dimensões superiores a 5 cm, sem características ecográficas de suspeição e sem adenomegalias identificadas em ecografia ou TC. O diagnóstico histopatológico foi predominantemente bócio colóide (83 doentes, 80,6%), seguido de adenoma folicular (10 doentes, 9,7%), carcinoma papilar (7 doentes, 6,8%) e tiroidite (3 doentes, 2,9%).

Os dados referidos estão sumarizados na tabela 1, bem como a relação entre a citologia e o diagnóstico histopatológico. A destacar 2 casos de carcinoma papilar com citologia benigna, sendo um deles um microcarcinoma papilar incidental (lesão de 3 mm num nódulo de 47 mm) e outro um caso de citologia com resultado falso negativo. De notar ainda 4 casos de carcinoma papilar em que não foi efetuada citologia prévia, por não existirem critérios de suspeição ecográficos, sendo um deles um microcarcinoma de 9 mm.

A média de tempo de seguimento foi de 275 dias, tendo-se registado uma taxa de morbidade global de 16,5% e uma taxa de mortalidade de 0% (a morbidade é apresentada na tabela 2, com recurso à classificação de Clavien-Dindo). Registou-se num doente lesão permanente de um nervo laríngeo recorrente (0,6% do total de nervos em risco); não se registou nenhum caso de hipoparatiroidismo definitivo.

Discussão

Após a criação da consulta de cirurgia endócrina da ULSLA em 2011, o volume de doentes operados aumentou de forma considerável. De facto, entre 2005-2010 foram operados 15 doentes, enquanto nos 4 anos subsequentes foram operados 103 doentes (fig. 1).

Na literatura, estão identificados vários fatores de risco para a lesão do nervo laríngeo recorrente e outras complicações da cirurgia tiroideia, particularmente cirurgia por carcinoma, tiroidectomia total e totalização de tiroidectomia⁴⁻⁷. Para além da tiroidectomia total ter sido a intervenção mais frequente, as características geográficas e demográficas particulares da ULSLA, nomeadamente o isolamento e difícil acesso aos cuidados de saúde, tornaram frequente a abordagem de doentes com bócios de grande volume e mergulhantes (fig. 2). Estes casos tornam a intervenção mais exigente do ponto de vista técnico e têm maior risco de desenvolvimento de seromas.

Tabela 1
Dados estatísticos

Idade (anos)	
Média	60
Mínimo	30
Máximo	82
Sexo	
♂	9 (8,7%)
♀	94 (91,3%)
Intervenção	
Tireoidectomia total	66 (64%)
Lobectomia + istmectomia	35 (34%)
Totalização de tireoidectomia	2 (1,9%)
Diagnóstico citológico	
Benigno	76 (73,8%)
Tumor folicular	8 (7,8%)
Suspeita de malignidade	2 (1,9%)
Insuficiente	1 (1%)
Não efetuada	16 (15,5%)
Diagnóstico histopatológico	
Bócio coloide	83 (80,6%)
Adenoma folicular	10 (9,7%)
Carcinoma papilar	7 (6,8%)
Tiroidite	3 (2,9%)
Relação entre diagnósticos citopatológico e histopatológico	
Citologia	Histopatologia
Benigno (76)	Carcinoma papilar (2) Adenoma folicular (7) Bócio coloide (65) Tiroidite (2)
Tumor folicular (8)	Bócio coloide (4) Adenoma folicular (3) Tiroidite (1)
Suspeita de malignidade (2)	Carcinoma papilar (1) Bócio coloide (1)
Insuficiente (1)	Bócio coloide (1)
Não efetuada (16)	Carcinoma papilar (4) Bócio coloide (12)

Os doentes submetidos a tireoidectomia total foram, na sua maioria, doentes com bócio multinodular bilateral, bem como todos os doentes com resultado citológico de malignidade ou suspeita de malignidade. As hemitireoidectomias foram, na grande maioria dos casos, realizadas em doentes com nódulos únicos com indicação cirúrgica e casos raros de bócio multinodular bilateral em doentes de idade avançada, com lobo contralateral de

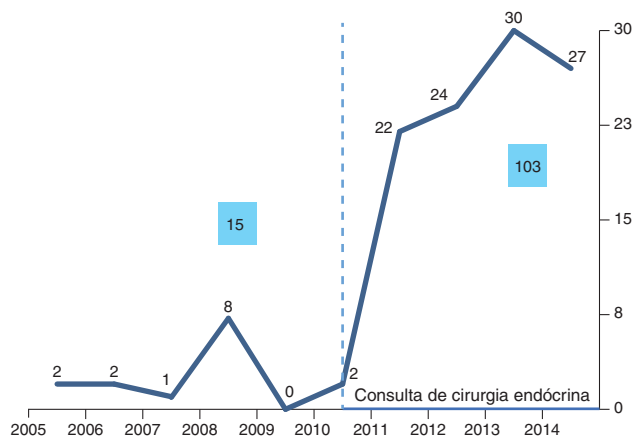


Figura 1. Evolução do número de doentes operados no período de 10 anos.

Tabela 2
Morbilidade registada

Morbilidade	n (%)	Clavien-Dindo
Seroma	4 (3,4%)	I
Infeção do local cirúrgico	1 (0,9%)	I
Lesão do nervo laríngeo recorrente	1 (0,6%)*	Id
Hipocalcemia transitória	11 (9,3%)	II

* A taxa de morbilidade de lesão do nervo laríngeo recorrente é calculada sobre o total de nervos em risco.

dimensões grosseiramente conservadas com nódulos infracentimétricos sem características ecográficas de suspeição.

As complicações registadas, bem como a taxa de morbilidade global, estão dentro dos valores reportados na literatura⁴⁻⁸.

O caso de lesão do nervo laríngeo recorrente ocorreu em doente do sexo feminino, de 55 anos, operada no contexto de bócio multinodular bilateral mergulhante, com lesão identificada no intraoperatório. Foi realizada plastia por justaposição dos topos envolvidos por dura-máter e fixados com cola biológica. Encontrase atualmente com 2 anos de pós-operatório, clinicamente sem disфонia por compensação da prega vocal contralateral. Este caso corresponde a uma taxa de 0,6% em relação ao número total de nervos em risco, dentro do reportado na literatura⁴⁻⁶.

A restante morbilidade registada foi toda ela em doentes com bócios multinodulares de grandes dimensões, como os da figura 2.

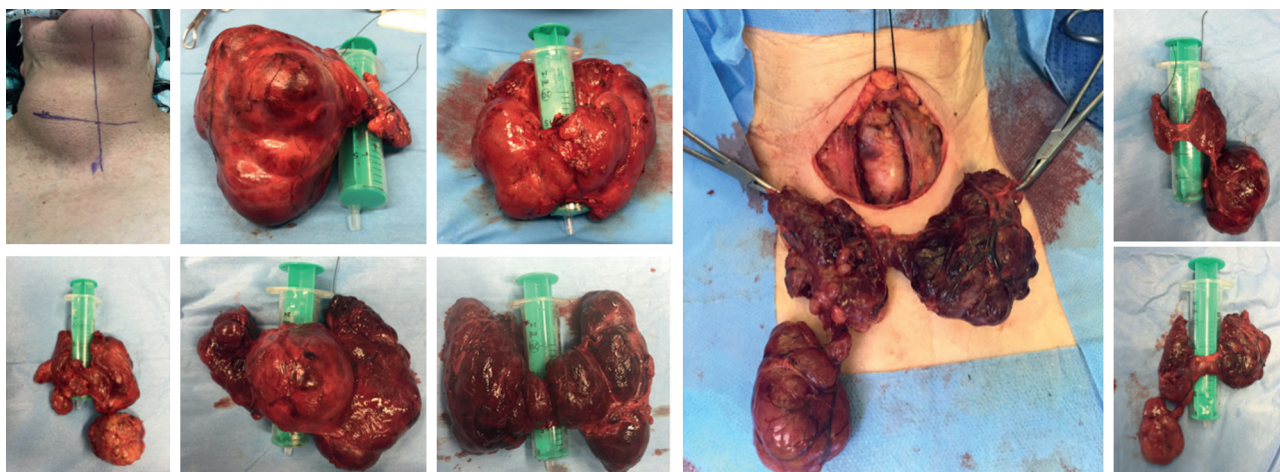


Figura 2. Exemplo de uma doente com bócio volumoso e de peças de ressecção cirúrgica; a seringa identificada é de 20 mL.

Conclusão

A especialização das diversas áreas da cirurgia geral é, cada vez mais, a tendência da diferenciação e da qualidade da prestação dos cuidados cirúrgicos. A inexistência de um grupo dedicado a esta patologia até 2010 motivava a transferência dos doentes da área da ULSLA para outro centro; em 2011, a ULSLA passou a contar com uma equipa especializada, registando-se um aumento notável do número de doentes operados desde esse ano, com um mínimo de morbilidade associada.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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

Financiamento

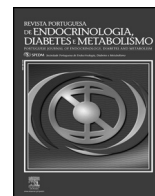
Nenhum subsídio foi recebido para a realização deste trabalho.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesses.

Referências

1. Sharma C. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology and evaluation of discordant cases. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2015;27(3):147–53.
2. Canberk S, Firat P, Schmitt F. Pitfalls in the cytological assessment of thyroid nodules. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31 Suppl 1:18–33.
3. American Thyroid Association [Internet]. Professional guidelines–Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer (2009) [acessado em 1 de setembro de 2015]. Disponível em: <http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines/>
4. Zakaria H, Al Awad N, Kreedes A, Al-Mulhim AM, Al-Sharway MA, Hadi M.A.ET-AL>. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med J.* 2011;26(1):34–8.
5. Godballe C, Madsen A, Sorensen C, Schytte S, Trolle W, Helweg-Larsen J, et al. Risk factors for recurrent nerve palsy after thyroid surgery: A national study of patients treated at Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(8):2267–76.
6. Landerholm K, Wasner A, Jarhult J. Incidence and risk factors for injuries to the recurrent laryngeal nerve during neck surgery in the moderate-volume setting. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(4):509–15.
7. Gonçalves Filho J, Kowalski L. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):490–4.
8. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1).



Prática clínica

Diabetes e cirurgia de ambatório – protocolo de atuação no período perioperatório



Ana Margarida Monteiro*, Marta Alves e Olinda Marques

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de outubro de 2015

Aceite a 5 de junho de 2016

On-line a 14 de julho de 2016

Palavras-chave:

Controlo glicémico

Cirurgia de ambatório

Diabetes

Perioperatório

R E S U M O

A diabetes mellitus é uma doença crónica de elevada prevalência em todo o mundo. Dado que os procedimentos cirúrgicos em regime de ambatório têm aumentado significativamente, surge a necessidade de elaboração de um protocolo para o controlo glicémico destes doentes neste contexto. A avaliação cuidadosa pré-operatória é fundamental e permite antecipar alterações no controlo glicémico e evitar complicações perioperatórias. Existe evidência crescente de que a otimização do controlo glicémico no período perioperatório se associa a diminuição da morbilidade e mortalidade.

Com este artigo pretende-se divulgar um protocolo atualizado, como proposta de atuação no controlo glicémico de pessoas com diabetes submetidas a procedimentos cirúrgicos em unidades de ambatório.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diabetes and outpatient surgery - protocol in the perioperative period

A B S T R A C T

Diabetes mellitus is a chronic disease highly prevalent throughout the world. Since outpatient surgical procedures have significantly increased, there is a need to formulate a protocol for glycemic control of these patients in this context. Careful preoperative evaluation is crucial and allows us to anticipate changes in glycemic control and avoid perioperative complications. There is growing evidence that the optimization of glycemic control in the perioperative period is associated with decreased morbidity and mortality.

With this article we intend to publish an updated protocol as an acting proposal on glycemic control in diabetic patients undergoing surgical procedures in outpatient units.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Glycemic control

Ambulatory surgery

Diabetes

Perioperative

Introdução

A diabetes é uma doença crónica que afeta 8,8% da população mundial e 13,1% da população portuguesa^{1,2}. Entre os doentes cirúrgicos, 10-15% são pessoas com diabetes³. A diabetes condiciona um aumento da morbilidade, do tempo de internamento, da mortalidade perioperatória e da utilização de recursos^{4,5}. Os fatores determinantes para o pior prognóstico das pessoas com

diabetes no período perioperatório são múltiplos, destacando-se a hipoglicemia e a hiperglicemia; as comorbilidades, incluindo as complicações micro e macrovasculares; a polimedicação; os erros na conversão da perfusão de insulina para a medicação habitual; as infeções perioperatórias; a falência na identificação das pessoas com diabetes e de que estas necessitam de um nível elevado de cuidados e a falta de protocolos terapêuticos institucionais^{3,6}.

De forma a otimizar o controlo glicémico e a minimizar complicações, a avaliação pré-operatória deve incluir a avaliação dos seguintes itens essenciais⁷:

- o tipo de diabetes;
- as complicações crónicas;

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: anamargaridacmonteiro@gmail.com, ana.m.monteiro@hospitaldebraga.pt (A.M. Monteiro).

- o controlo metabólico prévio (através dos valores de automonitorização glicémica, dos valores médios de glicemia e do valor da hemoglobina glicosilada [HbA1c]);
- a existência de hipoglicemias (frequência, hora do dia, percepção e gravidade);
- a terapêutica atual da diabetes, assim como de outras comorbilidades;
- os detalhes sobre o tipo de cirurgia, o tempo operatório, as indicações de jejum e as alterações na medicação crónica;
- o tipo de anestesia.

No contexto de cirurgia de ambulatório, os objetivos principais são a prevenção da hipoglicemia e a manutenção de controlo glicémico. Estes objetivos são atingidos através de mínimas alterações na terapêutica antidiabética do doente, da monitorização glicémica frequente e do início precoce da alimentação *per os* após a cirurgia⁸.

Efeitos da cirurgia no controlo glicémico

Durante a cirurgia e no período pós-operatório, a glicemia aumenta significativamente e pode ser responsável pelo aumento das complicações perioperatórias. Mesmo em pessoas sem diabetes, o *stress* associado à cirurgia pode conduzir a hiperglicemia transitória⁹. O *stress* é a etiologia principal da hiperglicemia no perioperatório, seguido de causas iatrogénicas como a descontinuação da medicação para o tratamento da diabetes. A hiperglicemia resulta, maioritariamente, do aumento da resistência à insulina e da diminuição da sua secreção, causadas pelo *stress* e pelo jejum, e da libertação de hormonas contrarreguladoras que promovem a gliconeogénese¹⁰. O *stress* cirúrgico e a hiperglicemia podem precipitar complicações agudas da diabetes, nomeadamente a cetoacidose diabética e a síndrome hiperglicémica hiperosmolar. Além disso, a hiperglicemia persistente no período perioperatório é um fator de risco para a ocorrência de disfunção endotelial, de sépsis no pós-operatório, da alteração da cicatrização e de isquemia cerebral⁸. Vários estudos têm demonstrado que a hiperglicemia persistente no período perioperatório aumenta significativamente o risco de infeções de cicatrizes cirúrgicas, de infeções nosocomiais e de mortalidade^{11,12}. Além disso, a exposição prévia de longa duração a hiperglicemia sustentada (estimada pela avaliação da hemoglobina glicosilada) está associada a um aumento de infeções do local cirúrgico, do tempo de internamento e de mortalidade¹³. A hiperglicemia no período perioperatório é responsável por 66% das complicações no pós-operatório e 25% das mortes perioperatórias¹⁴.

Vários estudos têm demonstrado que doentes com valores mais baixos de HbA1c e os doentes com melhor controlo glicémico no período peri-operatório apresentaram menores taxas de complicações pós-operatórias, nomeadamente menos infeções, menor tempo de internamento, e menor mortalidade^{15,16}.

Objetivos glicémicos no período perioperatório

Existe controvérsia relativamente ao intervalo glicémico alvo a atingir durante o período perioperatório. Os primeiros estudos realizados neste âmbito sugeriam que o controlo glicémico intensivo (80-110 mg/dl) tinha um impacto positivo no prognóstico dos doentes em unidades de cuidados intensivos médicos e cirúrgicos. Contudo, atualmente existe evidência que, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de complicações infecciosas, de eventos cardiovasculares, de insuficiência renal e de mortalidade, existe uma incidência superior de hipoglicemias em doentes com controlo glicémico intensivo, comparativamente a um controlo glicémico menos exigente (140-180 mg/dl). Assim, o controlo glicémico intensivo não poder ser recomendado de forma generalizada^{17,18}.

Segundo as recomendações de 2016 da *American Diabetes Association* (ADA), o objetivo glicémico no período perioperatório deve situar-se entre os 80-180 mg/dl¹⁹. Previamente a estas recomendações, a *Society for Ambulatory Anesthesia* desenvolveu um consenso para o cuidado das pessoas com diabetes submetidas a cirurgia de ambulatório. De acordo com este documento e apesar da ausência de evidência sobre o valor ótimo de glicemia nos procedimentos cirúrgicos em ambulatório, o valor de glicemia no período intraoperatório deverá ser inferior a 180 mg/dl. Contudo, este valor deverá ter em consideração vários fatores, como a duração do procedimento, o grau de invasão cirúrgica, o tipo de anestesia e o tempo previsto de jejum e de retoma da medicação antidiabética. O consenso recomenda ainda que os doentes com história prévia de mau controlo metabólico devem manter os seus valores basais pré-operatórios, em vez de se tentar normalizar a glicemia. Estes doentes apresentam uma resposta contrarreguladora alterada, o que leva a sintomas de hipoglicemia para valores normais de glicemia. Além disso, a diminuição aguda da glicemia pode provocar uma resposta de *stress* oxidativo, o que aumenta o risco de morbidade e mortalidade perioperatória. Idealmente, o desejável controlo glicémico deve ser conseguido nas semanas que antecedem a cirurgia. Não existe, contudo, evidência suficiente para recomendar um valor de glicemia ou de HbA1c acima dos quais a cirurgia eletiva deva ser adiada. No entanto, recomenda-se o adiamento da cirurgia na presença de complicações agudas da hiperglicemia, incluindo a desidratação, a cetoacidose e os estados hiperosmolares⁸.

Hipoglicemia no perioperatório

A hipoglicemia (< 70 mg/dl) ocorre com maior frequência em pessoas com diabetes tipo 1 e em pessoas com diabetes tipo 2 de longa duração²⁰.

Os sintomas de hipoglicemia podem dividir-se em neurogénicos ou autonómicos, como a hipersudorese, as palpitações, a fome e o tremor, e em neuroglicopénicos, como a fadiga, a confusão, as alterações visuais e as convulsões^{20,21}.

Durante a anestesia geral ou sedação, os sintomas de hipoglicemia são mascarados e, portanto, a prevenção da sua ocorrência é de elevada importância. É necessário um elevado grau de suspeição, assim como estratégias de prevenção, identificação e tratamento das pessoas com diabetes que recebem anestesia geral ou sedação. As medidas preventivas incluem a identificação de doentes com risco de hipoglicemia e a execução de alterações adequadas na terapêutica antidiabética no pré-operatório. Em doentes sob terapêutica intensiva, com perfil glicémico oscilante e com antecedentes de hipoglicemias frequentes, é necessária uma maior vigilância no período perioperatório. Salienta-se a importância para uma maior vigilância de doentes idosos, uma vez que estes, geralmente, são menos sintomáticos⁸.

Protocolo de atuação no controlo glicémico de pessoas com diabetes na unidade de cirurgia de ambulatório

1. Recomendações gerais:

1.1 Avaliação do controlo glicémico (HbA1c nas últimas 4-6 semanas), presença de complicações da DM e comorbilidades no pré-operatório.

1.2 Em doentes com mau controlo glicémico crónico (HbA1c > 8,5%), deve ser pedida uma consulta pré-operatória de endocrinologia/medicina interna para otimização do controlo glicémico. Nestes doentes, a decisão de adiamento deve ser conjunta, tendo em consideração a presença de outras comorbilidades e o risco de complicações cirúrgicas.

Tabela 1
Farmacologia da insulina

Tipos de insulina	Nome comercial	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Ação curta (regular)	Actrapid® Humulin regular® Insuman rapid®	30-60 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de ação rápida	Humalog® (lispro) NovoRapid® (aspártica) Apidra® (glulisina)	15 minutos	1 hora	3-5 horas
Ação intermédia (NPH)	Humulin NPH® Insulatard® Insuman basal®	2-3 horas	6-8 horas	16-20 horas
Análogos de ação lenta	Lantus®, Abasaglan® (glargina) Levemir® (detemir)	2 horas	Sem pico 6-8 horas	24 horas 20-24 horas
Pré-mistura de insulina humana	Mixtard 30® Insuman Comb 25® Humulin M3®	30-60 minutos	Duplo	16-20 horas
Pré-mistura de análogos	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® Novomix 30®	15 minutos	Duplo	16-20 horas

1.3 Idealmente, todas as pessoas com diabetes devem ter as suas cirurgias programadas para o período da manhã e o mais cedo possível, para diminuir o período de jejum e minimizar as alterações nas suas rotinas terapêuticas.

1.4 Identificação dos doentes em risco de hipoglicemia (doentes com terapêutica intensiva, controlo glicémico apertado, história de hipoglicemias frequentes, doentes idosos).

1.5 Avisar os doentes para levarem a sua medicação habitual (antidiabéticos orais, agentes injetáveis não-insulínicos e/ou insulina), assim como a terapêutica para episódios de hipoglicemia que ocorram até à chegada à unidade de cirurgia de ambulatório.

1.6 Deve ser considerado o adiamento de cirurgia em pessoas com diabetes com complicações agudas graves da hiperglicemia (desidratação grave, cetoacidose e estado hiperosmolar), diagnosticadas à chegada à unidade de cirurgia de ambulatório.

2. Recomendações sobre a terapêutica da diabetes para o dia da cirurgia:

a) *Diabetes tratada apenas com modificação do estilo de vida*

Geralmente, estes doentes não requerem qualquer atitude terapêutica no período perioperatório. No entanto, deve fazer-se a vigilância da glicemia capilar e, se necessário, insulina de correção (ver ponto 5).

b) *Diabetes sob tratamento com antidiabéticos orais e injetáveis não insulínicos* Os antidiabéticos orais e injetáveis não insulínicos (liraglutido e exenatido) devem ser suspensos apenas no dia da cirurgia.

Exceção 1: suspender metformina 24-48 horas antes da cirurgia se:

- disfunção renal;
- procedimentos com administração de contraste endovenoso (ev);
- procedimentos que aumentam o risco de hipoperfusão renal, hipoxia tecidual e acumulação de lactatos.

Exceção 2: suspender inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)^a 3 dias antes da cirurgia e retomar após a alta hospitalar.

Exceção 3: cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã).

1. Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b). Posteriormente, manter jejum.

Exceção 4: cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde).

- Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b).
 - Almoçar (pelas 12h00) e tomar antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b). Posteriormente, manter jejum.
- ii. Após o início da dieta, os doentes podem retomar os seus antidiabéticos orais.

Exceção: se suspeita de hipoperfusão renal, a metformina e os inibidores SGLT2 devem ser retomados após documentação de função renal adequada.

c) *Diabetes sob tratamento com insulinoaterapia:*

Na tabela 1 expõem-se os nomes e características das diferentes insulinas em comercialização.

O doente que faz, simultaneamente, tratamento com insulina e antidiabéticos orais, além de cumprir as recomendações que se seguem (tabela 2), deverá proceder, igualmente, de acordo com o ponto 2 b.

d) *Diabetes tipo 1 em tratamento com sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina:*

Em procedimentos *minor* eletivos, especialmente quando se prevê um período de jejum curto (omissão de apenas uma refeição) e/ou procedimentos com duração inferior a 2 horas, o doente com diabetes tipo 1 sob perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) poderá manter insulinoaterapia por esta via, se o desejar e se se mantiver capaz de operar o dispositivo.

Procedimentos pré-admissão

Na preparação para a cirurgia recomenda-se o cumprimento dos seguintes critérios:

- otimizar a dose basal de insulina para manutenção de valores estáveis de glicemia em jejum;
- mudar o sistema de infusão no dia anterior à cirurgia e testar o seu correto funcionamento;
- colocar o catéter longe do campo cirúrgico;
- avisar o doente para trazer todos os equipamentos necessários para o normal funcionamento do sistema de PSCI.

O doente deverá reunir os seguintes requisitos para a manutenção da terapêutica com PSCI durante a cirurgia:

- doente consciente e orientado;
- vontade de manter insulinoaterapia por PSCI;
- capacidade cognitiva e motora para operar o sistema por PSCI;
- assinar consentimento informado.

^a dapagliflozina

^b gliclazida, glimepirida, glibenclamida, glicipizida

Tabela 2

Ajustes no esquema de insulino-terapia no dia da cirurgia

i. Diabetes em tratamento com dose única noturna de insulina NPH, glargina ou detemir	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • NPH: fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Glargina ou detemir: fazer 2/3 da dose habitual na noite anterior à cirurgia
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e, posteriormente, manter jejum
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) • Almoçar pelas 12h00 e, posteriormente, manter jejum
ii. Diabetes em tratamento com 2 doses de insulina NPH, glargina ou detemir e pré-misturas 25/75 ou 30/70	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • Dose habitual de insulina na noite anterior • No dia da cirurgia, escolher uma de 2 situações, consoante a possibilidade de refeição à hora de almoço: <ol style="list-style-type: none"> a. Administrar metade da dose à hora habitual (no caso das pré-misturas, administrar insulina de ação intermédia, metade da dose do componente de insulina intermédia da pré-mistura)^a b. Protelar a administração da insulina habitual (dose habitual) para o pós-cirúrgico, a administrar antes do almoço
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar pequeno-almoço e metade da dose habitual de insulina • Manter jejum posteriormente
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e 2/3 da dose habitual de insulina • Almoçar pelas 12h00 e, posteriormente, manter jejum
iii. Diabetes em tratamento basal/bólus com insulina glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida às refeições	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • Dose habitual de insulina na noite anterior (insulina glargina/detemir) • Não administrar insulina rápida na manhã da cirurgia
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e a dose habitual de insulina (glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida) • Manter jejum posteriormente
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e a dose habitual de insulina (glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida) • Almoçar pelas 12h00 e administrar dose habitual de insulina de ação curta ou rápida • Manter jejum posteriormente

^a Nota: no dia da cirurgia, os doentes podem administrar a insulina quando chegarem à unidade de cirurgia de ambulatório, o que minimiza a ocorrência de hipoglicemia no trajeto até à chegada.

Procedimentos perioperatórios

- No bloco operatório, a equipa de anestesia assume a responsabilidade pelo sistema de PSCI.
- Deve inspecionar o local de inserção na pele e a conexão ao dispositivo, antes, durante e após o procedimento.

- Confirmar com o doente o normal funcionamento do sistema de PSCI.
- No dia da cirurgia, deve manter-se o débito basal.
 - Se na preparação para a cirurgia não houve ajuste apropriado da dose basal, poderá reduzir-se o débito basal em 20%, de forma a evitar hipoglicemias.
- A glicemia deve ser verificada de hora a hora e, se necessário, devem ser administradas doses de insulina de correção, de acordo com o fator de sensibilidade à insulina (FSI) conhecida do doente:

$$\text{(bólus de correção} = [\text{Glicemia} - 130] / \text{FSI}) \text{ (ver ponto 5)}$$
- No caso de hiperglicemias não controladas, pode ser necessário desligar e/ou desconectar o sistema de PSCI e converter para a uma perfusão ev de insulina.
- Deve manter-se vigilância frequente da glicemia capilar após o procedimento.
- No pós-operatório, iniciar bólus prandial de acordo com esquema habitual (contagem de equivalentes) a partir do momento em que o doente inicia a ingestão oral.

3. Fluidoterapia recomendada

3.1 NaCl 0,9% a 100-125 ml/hora.

3.2 Se previsão de período de jejum prolongado, com omissão de 2 ou mais refeições, e se glicemia < 100 mg/dl alterar fluidoterapia para soro glicosilado 5 ou 10% a 100-125 ml/hora.

4. Controlo glicémico no período perioperatório

A aplicar em todos os doentes:

- Verificar glicemia capilar à admissão, logo após a cirurgia e antes da alta.
- Intraoperatoriamente, a monitorização de glicemia capilar deverá ser realizada a cada uma hora. Se glicemia < 100 mg/dl ou variação rápida de glicemia, verificar mais frequentemente a glicemia capilar.
- Administrar insulina de correção, por via subcutânea, de acordo com o esquema descrito no ponto 5.
- A insulina de correção é administrada até o doente iniciar dieta oral e retomar a terapêutica prévia. Os doentes sob esquemas de insulina basal-bólus devem iniciar bólus prandial de acordo com esquema habitual (contagem de equivalentes), a partir do momento em que o doente inicia a ingestão oral.

5. Insulina de correção

Em procedimentos cirúrgicos *minor*, a correção da hiperglicemia pode ser feita de forma segura e eficaz com insulina rápida subcutânea.

Deve ter-se o cuidado de não administrar nova dose de insulina até ter passado o pico de ação da dose anterior (ex.: insulina regular – pico de ação 2-4 horas), para que não ocorra sobreposição de insulina, o que pode precipitar a ocorrência de hipoglicemia:

- insulina regular (Actrapid®, Humulin regular®, Insuman rapid®): a cada 4-6 h;
- análogos de insulina de ação rápida lispro (Humalog®), aspártica (Novorapid®) ou glulisina (Apidra®): a cada 2-4 h.

5.1 Se glicemia capilar > 180 mg/dl, administrar insulina regular, subcutânea, a cada 4-6 horas, ou análogos de insulina de ação rápida a cada 2-4 horas, de acordo com o FSI de cada doente:

$$\text{insulina de correção} = (\text{glicemia} - 130) / \text{FSI}$$

$$\text{FSI} = 1.800 / \text{dose total diária de insulina.}$$

5.2 Em alternativa ao esquema de correção apresentado no ponto 5.1, nomeadamente na impossibilidade de calcular o FSI,

Tabela 3
Esquema de insulina de correção

Glicemia (mg/dl)	Insulinossensíveis ^a Insulina (U)	Normal ^b Insulina (U)	Insulinorresistentes ^c Insulina (U)
≤ 180	0	0	0
181-220	2	4	6
221-260	4	6	8
261-300	6	8	10
301-350	8	10	12
351-400	10	12	14
>400	12	14	16

^a Doentes insulinossensíveis: idosos, pessoas com diabetes tipo 1 com IMC normal, insuficiência renal crónica, insuficiência hepática crónica.

^b Pessoas com diabetes não tipo 1 (tipo 2 e outros tipos de diabetes), não obesos.

^c Doentes insulinorresistentes: obesos, sob tratamento com glucocorticoides.

pode administrar-se insulina de correção de acordo com o seguinte esquema (tabela 3):

6. Esquema de perfusão ev de insulina

6.1 Quando o controlo glicémico não for atingido com insulina de correção subcutânea, pode iniciar-se perfusão ev de insulina.

6.2 Não é necessário adicionar albumina à solução de insulina para prevenir a absorção inespecífica da insulina ao sistema de infusão; com a lavagem do sistema de perfusão com 50 ml da solução de insulina, conseguem-se os mesmos resultados.

6.3 Glicemias h/h (no máximo de 2/2 h), ou mais frequentemente se glicemia < 100 ou variação rápida da glicemia.

6.4 Esquema de perfusão ev de glicose e insulina em separado (tabela 4).

7. Hipoglicemia

Hipoglicemia: glicemia capilar ≤ 70 mg/dl

a) Se glicemia capilar ≤ 70 mg/dl, *sem contra-indicação para alimentação por via oral* e doente colaborante na deglutição:

Tabela 4
Perfusão ev de glicose e insulina em separado

Preparar mistura de 50 U de insulina de ação curta em 50 ml de SF (1 U = 1 ml). Iniciar perfusão de insulina, através de seringa perfusora, a 0,5 a 1 U/hora (0,5 a 1 ml/h) em pessoas com diabetes tipo 1. ^a	
Iniciar perfusão de insulina, através de seringa perfusora, a 1 a 2 U/hora (1 a 2 ml/h) em pessoas com diabetes tipo 2. ^b	
Iniciar uma perfusão separada de SG 5% a uma velocidade de 100-125 ml/h. ^c	
Monitorizar a glicemia capilar do doente a cada hora (de 2 em 2 h quando estável) e ajustar a perfusão de insulina de acordo o seguinte esquema:	
Glicemia (mg/dl) ^d	Ação
≤ 70	Suspender a perfusão de insulina e verificar a glicemia em 5-10 minutos. Se glicemia persistir < 70, administrar 2 ampolas de glicose hipertónica 30% ev e verificar glicemia em 5-10 minutos, repetição se necessário até valor > 100. Quando glicemia > 100, reiniciar perfusão de insulina e diminuir a velocidade de perfusão prévia em 1 U/h
71-120	Diminuir taxa de perfusão de insulina 1 U/h
121-180	Manter perfusão de insulina
181-250	Aumentar taxa de perfusão de insulina 2 U/h
251-300	Aumentar taxa de perfusão de insulina 3 U/h
301-350	Aumentar taxa de perfusão de insulina 4 U/h
351-400	Aumentar taxa de perfusão de insulina 5 U/h
>401	Aumentar taxa de perfusão de insulina 6 U/h

^a Sugere-se 0,5 U/h para mulheres magras e 1 U/h para os restantes.

^b Em pessoas com diabetes tipo 2 ou com diabetes mal controlada pode ser necessário iniciar com 2-3 U/h (2-3 ml/h).

^c A velocidade de perfusão de SG pode ser aumentada se persistir uma tendência para a hipoglicemia.

^d Intervalo alvo de glicemia: 80-180 mg/dl.

- I. ingerir 2 pacotes (≈ 15 g) de açúcar diluído num copo de água e pesquisar glicemia capilar 15 minutos depois;
- II. se glicemia capilar ≥ 70 mg/dl – ingerir uma refeição composta por iogurte ou leite e um pão, ou 8 bolachas de água e sal pequenas, ou 4 bolachas de água e sal tipo «cream craker» ou 6 bolachas tipo Maria, de preferência torrada;
- III. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl, repetir o ponto I;
- IV. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl avançar para a alínea b) I e II.

b) Se glicemia capilar ≤ 70 mg/dl e *alimentação por via oral não indicada* ou doente não colaborante na deglutição:

- I. administrar glicose hipertónica a 30%, por via ev, de acordo com glicemia capilar – ver alínea c) –, e pesquisar glicemia capilar 15 minutos depois;
- II. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl, repetir o ponto I.

c) Correção da hipoglicemia com glicose hipertónica a 30% ev:

- I. glicemia entre 70-55 mg/dl: administrar 30 ml (1,5 ampolas);
- II. glicemia entre 54-40 mg/dl: administrar 40 ml (2 ampolas);
- III. glicemia entre 39-25 mg/dl: administrar 50 ml (2,5 ampolas);
- IV. glicemia inferior a 24 mg/dl: administrar 60 ml (3 ampolas).

8. Recomendações para alta

8.1 O risco de hipoglicemia permanece até 3-4 horas após a última toma de insulina regular.

8.1.1 Avaliar a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia por administração de insulina no período perioperatório.

8.2 Dar instruções para reiniciar terapêutica habitual.

Conclusão

O controlo glicémico no período perioperatório contribui para a redução da morbidade e mortalidade das pessoas com diabetes. Atualmente, não existe evidência que suporte a adoção de uma abordagem única no cuidado das pessoas com diabetes. Contudo, a implementação de protocolos institucionais que fomentem uma avaliação pré-operatória adequada, a escolha de objetivos glicémicos seguros e a minimização dos fatores de risco para complicações pós-operatórias, melhoram o prognóstico destes doentes.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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

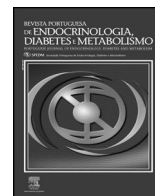
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. Diabetes. 7th ed. 2015.[acessado em 1 de maio de 2016].
2. Correia LG, Boavida JM, De Almeida JPF, Cardoso SM, Doreis J, Duarte R, et al. Diabetes, factos e números Portuga: 2015 [Internet]. 2015 [acessado em 1 de maio de 2016]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-7-edicao.aspx>
3. Barker P, Creasey PE, Dhataria K, Levy N, Lipp A, Nathanson MH, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015:

- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia. 2015;70(12):1427–40.
4. Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):337–54.
 5. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: A report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2014;257(1):8–14.
 6. Levesque CM. Perioperative care of patients with diabetes. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013;25(1):21–9.
 7. Nathan DM, Jones SB. 10/05/2015 Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2015 UpToDate®. 2015;1–15.
 8. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2010;111(6):1378–87.
 9. Pichardo-Lowden A, Gabbay RA. Management of hyperglycemia during the perioperative period. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):108–18.
 10. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):175–201.
 11. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1783–8.
 12. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: A report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2013;257(1):8–14.
 13. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 [citado 10 Mai 2016]. Disponível em: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2010-0135?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%3dpubmed
 14. Schroeder SM. Perioperative management of the patient with diabetes mellitus: Update and overview. *Clin Podiatr Med Surg.* 2014;31(1):1–10.
 15. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):108–14.
 16. Thompson BM, Stearns JD, Apsey HA, Schlinkert RT, Cook CB. Perioperative management of patients with diabetes and hyperglycemia undergoing elective surgery. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):2.
 17. Abdelmalak BB, Lansang MC. Revisiting tight glycemic control in perioperative and critically ill patients: When one size may not fit all. *J Clin Anesth.* 2013;25(6):499–507.
 18. Buchleitner Ana M, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9 [acessado em 1 de maio de 2016]). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007315.pub2/Abstract>
 19. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2015;39 Supplement 1:S4–5.
 20. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384–95.
 21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–28.



Revisão

Prolactina e metabolismo – uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional

Daniela Guelho^{a,*}, Leonor Gomes^a, Isabel Paiva^b e Francisco Carrilho^b^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de novembro de 2014

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 10 de maio de 2016

Palavras-chave:

Prolactina

Metabolismo

Tecido adiposo

Obesidade

Diabetes

R E S U M O

Introdução: A prolactina apresenta características moleculares e fisiológicas únicas, que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos e afeta diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas propriedades no metabolismo energético.

Objetivos: Descrever o efeito da prolactina no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo.

Métodos: Pesquisa sistematizada na base de dados da PubMed, de artigos originais ou de revisões sistemáticas publicados até maio de 2014. Os termos de pesquisa utilizados foram: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine».

Conclusões: A prolactina condiciona diversos aspetos chave da homeostasia energética. Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Em condições patológicas, particularmente na presença de prolactinomas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico, resultante de uma hiperprolactinemia mantida, representa a hipótese que, de forma mais consensual, permite integrar as alterações metabólicas descritas em doentes com prolactinomas. Nestes doentes, o tratamento com agonistas dopaminérgicos condiciona uma melhoria significativa dos parâmetros metabólicos, nomeadamente redução da insulino-resistência, melhoria do controlo glicémico e perda ponderal. Esta revisão realça a importância de uma adequada avaliação do perfil metabólico em doentes com prolactinoma, de forma a que seja considerado na toma de decisão terapêutica.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prolactin and metabolism—A different perspective of a multifunctional hormone

A B S T R A C T

Introduction: Prolactin presents unique molecular and physiological characteristics that allow it to perform numerous functions. In addition to its role in lactation and in the regulation of reproductive function, this hormone affects multiple aspects of human homeostasis. Recently has been attracting attention for its properties in energetic metabolism.

Objectives: To describe prolactin effects in glucose metabolism and adipose tissue function.

Methods: Systematic search in PubMed database of the original articles or systematic reviews published until May 2013. The search terms used were: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» and «dopaminergic tone»,

Keywords:

Prolactin

Metabolism

Adipose tissue

Obesity

Diabetes

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: daniela.guelho@hotmail.com (D. Guelho).

Conclusions: Prolactin affects several key aspects of energy homeostasis. This hormone influences β cell mass, insulin sensitivity and adipocytes structure and function through autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. Under pathological conditions, especially in the presence of prolactinomas, hyperprolactinemia seems to contribute to the development of pathologies as diabetes mellitus and obesity. The reduction of the dopaminergic tone, resulting from maintained hyperprolactinemia, represents the most consensual hypothesis to integrate many of the metabolic abnormalities observed in patients with prolactinomas. In these patients, treatment with dopaminergic agonists conditions significant metabolic parameters improvement, namely a reduction in insulin resistance, improvement in glycemic control and weight loss. Thus, this review highlights the importance of an accurate evaluation of the metabolic profile of patients with prolactinomas allowing it to be considered in therapeutic decisions.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A prolactina tem como funções «clássicas» ser fator regulador do desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez e fator de estimulação major para a lactação no período após o parto – efeitos lactogénico e galactopoético¹. Porém, nos últimos anos, têm-lhe sido atribuídas muitas outras propriedades, parecendo afetar diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas funções no metabolismo.

Com a presente revisão, os autores visam analisar o efeito desta hormona no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo, bem como a eventual associação da hiperprolactinemia patológica com o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus ou a obesidade.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa sistemática na base de dados Medline/Pubmed, utilizando as palavras-chave «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine». Foram incluídos apenas artigos publicados em inglês e português. Dos 226 artigos encontrados, atendendo ao interesse clínico e tipo de estudo, a revisão fundamentou-se maioritariamente nos 116 artigos referenciados, incluindo estudos observacionais, estudos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e relatos de casos clínicos.

Características genéticas e moleculares da prolactina e do seu recetor

Descoberta no final de 1960, pelo endocrinologista canadiano Dr. Henry Friesen², a prolactina humana manteve-se alvo de intensa investigação, com a identificação progressiva de características moleculares e fisiológicas únicas.

Esta hormona pertence à família somatotropina/prolactina, uma vasta família de proteínas que inclui a somatotropina, lactogénios placentares, proteínas *prolactin-like* ou *prolactin-related*, proliferinas e proteínas *proliferin-related*. O gene que codifica a prolactina humana localiza-se no cromossoma 6 p22.2-p21.3, e consiste em 5 exões codificantes, um exão não codificante e 4 intrões³. Após processamento origina um polipeptídeo maturo de 199 aminoácidos, com um peso molecular de 23kDa⁴.

Apesar de ser maioritariamente segregada pelos lactotrófos hipofisários, encontram-se identificadas muitas fontes extra-hipofisárias de prolactina, incluindo linfócitos, fibroblastos cutâneos, cérebro, glândula mamária, decídua, glândula prostática e tecido adiposo. A transcrição do gene da prolactina, controlada por 2 regiões promotoras independentes, difere consoante esta ocorra na hipófise ou nos restantes órgãos. Na hipófise, inicia-se a partir do promotor de transcrição 1 b, maioritariamente controlado pelo fator de transcrição Pit-1⁵, nos tecidos extra-hipofisários, a partir do

exão 1 a, cujo mecanismo de controlo ainda não se encontra totalmente caracterizado. A transcrição extra-hipofisária de prolactina origina um mRNA mais longo em 150 nucleótidos que, associado a eventuais modificações pós-translacionais ou ao *splicing* alternativo do RNA mensageiro (mRNA), culminam na produção de múltiplas variantes da prolactina podendo associar diferentes funções¹. A própria estrutura final da hormona pode ainda sofrer alterações: glicosilação, fosforilação ou desaminação, bem como formar dímeros, polímeros ou agregados moleculares.

Por outro lado, as funções biológicas desta hormona também estão dependentes da localização e estrutura dos seus recetores específicos. O recetor clássico de prolactina é membro da família dos recetores das citocinas classe 1, uma família de proteínas transmembranares de passagem simples que transduzem sinais após fosforilação pelas cinases citoplasmáticas. O gene do recetor da prolactina localiza-se no cromossoma 5 p14-p13.2, e consiste em 8-9 exões codificantes e 2 exões não codificantes⁶. Este recetor encontra-se expresso em múltiplos tecidos, como: glândula mamária, gónadas, fígado, rins, suprarrenais, cérebro, coração, pulmões, hipófise, útero, sistema musculoesquelético, pele e células do sistema imunitário. A transdução de sinal ocorre após a ligação da prolactina ao recetor, causando a sua dimerização e consequente ativação da JAK2, que fosforila os resíduos de tirosina e proporciona locais de ligação para diversas proteínas sinalizadoras, destacando-se as *signal transducers and activators of transcription* (STAT), particularmente as STAT5. As STAT, como fatores de transcrição citoplasmática latentes, separam-se deste complexo, formam homo ou heterodímeros, e translocam-se para o núcleo, onde ativam a transcrição génica. Existem diferentes isoformas do recetor de prolactina: longas, intermédias e curtas. A proliferação celular é estimulada através da ativação das isoformas longas do recetor e, em menor grau, das isoformas intermédias, enquanto a ativação das isoformas curtas suprime o efeito das anteriores, produzindo heterodímeros incapazes de estimular a autofosforilação^{1,7}.

A natureza heterogénea das células produtoras, em associação com a expressão de recetores em praticamente todos os tecidos, suporta a ação pleiotrópica da prolactina com um papel duplo, como hormona e como citocina.

Mecanismos de controlo da secreção de prolactina

Os lactotrófos são células endócrinas únicas, com uma elevada atividade secretória basal primariamente sob um controlo tónico inibitório pela dopamina hipotalâmica, ao contrário do que acontece com as restantes hormonas ante-hipofisárias⁸. Para se manterem níveis estáveis de prolactina, é necessário um fluxo contínuo de dopamina, o que depende de uma taxa de síntese mantida⁸.

A dopamina é um neurotransmissor catecolaminérgico dominante no sistema nervoso central humano e que participa no controlo de uma variedade de funções, incluindo a cognição, a

emoção, a locomoção ativa, a fome e a saciedade. A nível periférico, modula a função cardiovascular e renal, a motilidade gastrointestinal, bem como o sistema endócrino, incluindo a secreção hipofisária⁹.

Entre os diversos sistemas reguladores dopaminérgicos cerebrais, aquele que desempenha um papel mais determinante na regulação hipotalâmica da libertação da prolactina inclui os neurónios tubero-infundibulares (TIDA), localizados no núcleo arqueado dorso-medial do hipotálamo médio-basal. Estes neurónios possuem terminais no sistema porta-hipofisário, libertando dopamina na eminência mediana¹⁰. Através da sua ligação a receptores próprios, que constituem em membros da família de receptores acoplados à proteína G, a dopamina atua inibindo a libertação de prolactina, a expressão do gene da prolactina e a proliferação dos lactotrofos. A inibição da libertação de prolactina ocorre em segundos após a ligação ao receptor D2. A inibição da expressão do gene da prolactina acontece em minutos a horas. A inibição da proliferação dos lactotrofos decorre em alguns dias e é mediada pelo bloqueio das funções do AMPc que, nos lactotrofos, são mitogénicas¹¹.

Existem ainda diversas substâncias que influenciam a secreção da prolactina, quer através de uma ação direta nos lactotrofos hipofisários quer através da sua ação nos neurónios dopaminérgicos hipotalâmicos. A tiroliberina (TRH), o peptídeo intestinal vasoativo, a serotonina, a vasopressina e a ocitocina podem estimular a secreção de prolactina^{12–16}. Por outro lado, a noradrenalina, o ácido gama-aminobutírico, a serotonina, a histamina, a somatostatina, as graninas, a colecistoquina, a orexina-A, a cortistatina e o óxido nítrico exercem efeitos inibitórios^{17–19}. A homeostasia da prolactina estabelece-se pelo equilíbrio entre a ação da dopamina como fator inibitório major e múltiplos fatores hipotalâmicos, sistémicos e locais, que estimulam ou inibem a sua secreção⁸.

A própria prolactina também influencia a síntese, metabolismo e secreção de dopamina. Esta hormona atua diretamente nos neurónios neuroendócrinos dopaminérgicos, que expressam receptores de prolactina²⁰, ativando-os e aumentando a secreção de dopamina. Associadamente, estimula a expressão genética²¹ e modula a fosforilação²² da tirosina hidroxilase, a enzima-chave na síntese dopaminérgica. O mecanismo pelo qual a prolactina acede aos neurónios dopaminérgicos ainda não se encontra totalmente estabelecido, podendo resultar de um processo mediado saturável, possivelmente envolvendo locais de ligação da prolactina no plexo coroide²³, ou da existência de uma barreira hemato-encefálica incompleta na eminência mediana ou no núcleo arqueado²⁴.

Este tipo de interação, designada «retrocontrolo de ansa curta» é a principal responsável pela manutenção da homeostasia da prolactina. Alguns estudos demonstraram que o aumento dos níveis de prolactina resultava num incremento da atividade dos neurónios TIDA²⁵. E, pelo contrário, uma diminuição nos níveis circulantes de prolactina reduzia a sua atividade²⁶. No entanto, posteriormente foram documentadas exceções a este mecanismo, nomeadamente, em situações de gravidez, lactação ou na presença de prolactinomas. Nestas circunstâncias, os neurónios dopaminérgicos tornam-se refratários, aumentando o limiar de prolactinemia^{5,26,27}. Este facto explica porque, apesar de a prolactina constituir um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, uma hiperprolactinemia mantida condiciona uma redução do tónus dopaminérgico central⁸.

Ações biológicas da prolactina

Apesar de a prolactina ter sido inicialmente associada à estimulação da produção de leite, com o respetivo nome estabelecido em concordância com essa função, ao longo dos anos a quantidade de funções que lhe foram atribuídas atingiu níveis surpreendentes. Atualmente, contabiliza mais de 300 funções

Tabela 1

Ações biológicas da prolactina

Reprodução	Impacto sobre a fertilidade (diminui secreção de GnRH, mais especificamente a sua secreção pulsátil) ²⁹ ; inibição da 5- α -redutase e da aromatase periféricas ^{30,31} ; influência na progressão da gravidez e na programação decidual ³²
Metabolismo	Promoção da esteroidogénese adrenal ³³ ; estimulação da 1- α -hidroxilase de 25(OH)D no rim; ³⁴ múltiplos efeitos no metabolismo glucídico e lipídico ^{35–41}
Osmorregulação	Diminuição da excreção renal de sódio e potássio através da inibição da Na ⁺ ATPase ^{42,43} ; aumento da libertação de sódio de cloreto no suor; aumento da absorção intestinal de água e sal ^{28,44}
Imunorregulação	Estimulação da resposta imunitária (se níveis modestos); e inibição da imunidade (se níveis elevados, por exemplo, durante a gravidez) ^{45,46}
Outros	Principal hormona calcitropicada durante a gravidez e a lactação ⁴⁷ ; influência na neurogénese e nos mecanismos de reparação do sistema nervoso central ⁴⁸ , proteção contra o desenvolvimento de cardiomiopatia pós-parto ⁴⁹ , potenciação do desenvolvimento de hipertensão arterial ⁵⁰ , influência na resposta ao stress e à ansiedade ⁵¹ ; apesar de controverso, alguns estudos defendem que níveis muito elevados de prolactina poder-se-ão associar a um maior risco de carcinoma da mama e da próstata ^{52,53}

descritas²⁸. A tabela 1 ilustra, de uma forma simplificada e esquemática, algumas das muitas ações biológicas identificadas.

Apesar de alguma controvérsia, estudos em modelos animais e em humanos demonstraram que a prolactina afeta alguns dos principais processos metabólicos, quer de forma isolada quer em associação a funções noutros sistemas biológicos. De facto, existe evidência de que esta hormona exerce papéis fundamentais no desenvolvimento e função de 2 dos principais determinantes do equilíbrio energético corporal, o pâncreas endócrino e o tecido adiposo.

Efeitos da prolactina no metabolismo

Prolactina, metabolismo glucídico e diabetes mellitus

A massa de células β pancreáticas é mantida através de um equilíbrio dinâmico entre fenómenos de apoptose e de replicação celular⁵⁴. Quando ocorre um aumento da necessidade de insulina superior às flutuações fisiológicas normais, este equilíbrio é alterado de forma a aumentar a massa de células β , favorecendo a replicação celular em detrimento da apoptose. Este processo, normalmente lento, pode ocorrer mais rapidamente em situações de aumento rápido das necessidades de insulina, como na gravidez. Durante a gravidez, o aumento da massa de células β -pancreáticas constitui um mecanismo adaptativo que ocorre de forma a compensar a resistência à insulina própria deste estado. Huang et al. demonstraram que, durante a gravidez, a prolactina e os lactogénios placentares condicionavam alterações na massa de células β , com impacto na secreção de insulina e, indiretamente, nos níveis de glicose⁵⁵. Estudos experimentais, utilizando modelos de ratos «não grávidos», corroboraram este achado. Num estudo realizado em modelos experimentais, com deficiência de receptores de prolactina, verificou-se hipoplasia dos ilhéus e das células β , bloqueio da resposta secretória de insulina em resposta à glicose e o surgimento de intolerância discreta à glicose⁵⁶. Noutro estudo, comprovou-se que a infusão de prolactina potenciava a fosforilação do transdutor de sinal e ativador da STAT5, e suprimia a expressão dos níveis de *menin*, condicionando a proliferação das células β e o aumento da sua massa celular⁵⁷; exercia ainda um papel protetor da apoptose, através de uma inibição das vias controladas por genes da

família BCL2⁵⁸. Assim, foi documentado o papel fisiológico das hormonas lactogénicas na maturação, desenvolvimento e função dos ilhéus e das células β . Atualmente, está demonstrado que a prolactina se associa ainda um amplo espectro de ações insulino-trópicas nos ilhéus pancreáticos³⁵: aumenta a transcrição do mRNA em padrão bifásico (com um pico de ativação precoce, seguido de uma ativação prolongada) e os seus níveis pancreáticos^{37,59}; sobrerregula a expressão e atividade da glucocinase (a enzima que metaboliza a glicose nas células β), regulando a secreção de insulina⁶⁰.

Por outro lado, parece ainda existir um envolvimento do recetor da prolactina na regulação da sensibilidade à insulina. Estudos *in vitro* demonstraram que a sobre-expressão do recetor de prolactina aumentava a fosforilação da *proteína cinase B* (AKT)³⁸ e formava um complexo com o *insulin receptor substrat 1* (IRS1)⁶¹. Uma vez que a AKT e a IRS1 constituem os componentes principais da via de sinalização da insulina⁶², pressupõe-se um papel deste recetor na regulação da sensibilidade à insulina. A fosforilação destas proteínas parece ser respetivamente potenciada ou inibida, de acordo com a sobre-expressão ou subexpressão do recetor da prolactina⁶³. Associadamente, também as proteínas STAT, particularmente STAT5, foram recentemente identificadas na modulação da resposta à insulina^{63–65}. Estas proteínas constituem fatores de transcrição que desempenham papéis em diversos processos biológicos, entre eles, o desenvolvimento mamário, funções linfocitárias e promoção da adipogénese, sendo um dos principais efetores das vias de sinalização do recetor da prolactina^{63,65–67}. Estudos *in vivo* também comprovaram esta relação, com o aumento da expressão de recetores de prolactina a diminuir os níveis de glicemia em jejum e pós-prandiais, e a condicionar uma redução do Homeostasis Model Assessment para a insulinoresistência (HOMA-IR)⁶³. No estudo de Atmaca et al., os níveis de insulina, HOMA-IR e Homeostasis Model Assessment para a função das células beta pancreáticas (HOMA-B) mostraram ser significativamente superiores em mulheres com hiperprolactinemia, relativamente a um grupo controlo⁶⁸.

Desta forma, a prolactina parece influenciar tanto a função da célula β pancreática, como a sensibilidade à insulina promovendo um perfil metabólico mais favorável, com aumento da secreção de insulina e da sensibilidade à insulina. De facto, num estudo recente, níveis de prolactina fisiologicamente elevados estavam associados a valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e A1C inferiores⁶⁹. No entanto, os efeitos da elevação fisiológica dos níveis de prolactina e os da hiperprolactinemia patológica no metabolismo glucídico parecem ser diferentes.

Níveis de prolactina fisiologicamente elevados induzem mecanismos adaptativos de secreção de insulina mediada pela glicose, através da expansão das células β e do aumento da sensibilidade à insulina; também influenciam indiretamente a síntese de dopamina no hipotálamo, que, por si própria, contribui para uma melhoria da homeostasia energética e da glicose. Níveis de prolactina patologicamente elevados diminuem a secreção de insulina⁷⁰, exacerbam a resistência à insulina e diminuem o tônus dopaminérgico⁷¹. Park et al. demonstraram que, independentemente da dose administrada, a injeção de prolactina em ratos induzia um aumento da massa de células β : a injeção com doses baixas diminuía a apoptose das células β e a injeção de doses elevadas aumentava a sua proliferação⁷². No entanto, apenas naqueles em que se administraram doses baixas se verificava um aumento da expressão do GLUT-2 e da atividade da glucocinase, e, por conseguinte, o aumento da secreção de insulina. A injeção com baixas doses de prolactina diminuía ainda a produção hepática de glicose, refletindo uma melhoria da resistência hepática à insulina⁷¹, enquanto doses elevadas se associam a uma exacerbação da resistência hepática à insulina. Este mecanismo ajuda a explicar a resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus, descrito nos doentes com prolactinomas^{8,73–75}.

A redução da resistência à insulina e a melhoria dos parâmetros de controlo glicémico, em doentes com prolactinomas tratados com fármacos agonistas dopaminérgicos, corrobora esta associação. Berinder et al. mostraram uma melhoria da sensibilidade à insulina após 6 meses de tratamento em doentes com prolactinomas⁷⁰; neste estudo, verificou-se uma correlação significativa entre a melhoria da sensibilidade periférica à insulina, a redução dos níveis de prolactina e a dose de bromocriptina. Pijl et al. demonstraram uma redução da glicemia em jejum e dos níveis de A1C, e o aumento da sensibilidade hepática à insulina em doentes diabéticos tipo 2 obesos, tratados com bromocriptina durante 4 meses⁷⁶. Noutro estudo, foi inclusivamente demonstrado que a eficácia da bromocriptina na redução dos níveis de prolactina constituía, por si só, um fator preditivo da sua efetividade na redução da glicemia dos doentes com diabetes⁷⁷. Estes factos sugerem mecanismos subjacentes comuns.

A referir ainda que os potenciais efeitos da prolactina na patogénese da diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações também podem decorrer da influência desta hormona no metabolismo lipídico e no tecido adiposo. A hiperprolactinemia surge associada a uma redução dos níveis séricos de adiponectina, com consequente aumento da resistência à insulina e do risco de diabetes mellitus tipo 2⁷⁸.

Prolactina, tecido adiposo e peso corporal

O tecido adiposo constitui um órgão ativo que desempenha um importante papel na homeostasia metabólica e endócrina. Existem 2 tipos principais de tecido adiposo em mamíferos, o tecido adiposo branco e o castanho. Contrariamente ao tecido adiposo castanho, que possui um conteúdo mitocondrial escasso, o tecido adiposo castanho caracteriza-se por um conteúdo elevado de mitocôndrias⁷⁹, com um metabolismo maioritariamente dependente da captação de glicose⁸⁰. Esta característica permite-lhe um maior dispêndio calórico sob a forma de termogénese, exercendo influência sobre o peso corporal e a obesidade. Um outro tipo de adipócitos foi recentemente identificado, o adipócito bege; este parece ter origem nos adipócitos brancos, mas exibe características do tecido adiposo castanho (mitocôndrias, pequenas partículas lipídicas e capacidade termogénica)⁸¹.

Diversos autores identificaram recetores de prolactina no tecido adiposo^{82–84}. Assim, através de ações endócrinas, parácrinas ou autócrinas, a prolactina parece participar em múltiplos aspetos da biologia do tecido adiposo, incluindo a adipogénese, a lipólise e a libertação de adipocinas, como a adiponectina ou a leptina.

Efeitos morfofuncionais

Para se tornarem células funcionais, os pré-adipócitos entram em adipogénese, com paragem do ciclo celular e subsequente diferenciação terminal. A adipogénese é induzida por uma combinação de hormonas e componentes ativadores de AMPc, com ativação sequencial dos genes implicados na diferenciação adipocitária⁸⁵. Durante esta fase, verificou-se um aumento marcado da expressão de recetores da prolactina⁸⁶, que promovem a adipogénese, aparentemente, através de um aumento dos fatores de transcrição essenciais⁸⁷, nomeadamente o *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ). Este é um elemento regulador essencial na diferenciação dos adipócitos; nos pré-adipócitos parece ser influenciado pela prolactina, através da estimulação da STAT5⁸⁸. Permanece, no entanto, por esclarecer se a prolactina exerce função como agente complementar ou essencial na adipogénese, e qual o papel específico da hormona localmente produzida⁸⁶. No estudo de Auffret et al., a ausência da sinalização de prolactina induziria a formação de adipócitos beges⁸⁹, mostrando que esta hormona poderá também estar envolvida na diferenciação de tecido adiposo bege a partir de tecido adiposo branco.

Mas a prolactina parece afetar não só a estrutura, como também a função dos adipócitos. A acumulação de lípidos no tecido adiposo reflete um equilíbrio dinâmico entre a formação de triglicerídeos a partir dos ácidos gordos livres (AGL) e o seu metabolismo pela lipólise. A lipogénese promove a acumulação de lípidos através de enzimas-chave, como a *lipoprotein lipase* (LPL), a *fatty acid synthase* (FAS) e a *acetyl-CoA carboxylase* (ACC); a lipólise é essencialmente regulada pela *hormone-sensitive lipase* (HSL). Durante a lactação, ao aumento da lipogénese na glândula mamária, associa-se um mecanismo adaptativo de inibição do armazenamento lipídico no tecido adiposo periférico³⁹. O tecido adiposo periférico responde à prolactina através da subregulação de múltiplas enzimas metabólicas de captação de AGL e de glicose⁴⁰. Desta forma, a prolactina suprime a lipogénese no tecido adiposo, através da redução da atividade das 3 enzimas próprias, e inibe a remoção dos AGL em circulação, através da supressão da atividade da LPL no tecido adiposo. Associadamente, esta hormona vai inibir a remoção de glicose, quer através da redução da expressão de GLUT4 quer da inibição da lipogénese no tecido adiposo (através da síntese de AGL «de novo» a partir de fontes de hidratos de carbono)⁴⁰. Relativamente à influência da prolactina sobre a lipólise, o estudo de Brandebourg demonstrou que a prolactina poderá inibir a lipólise, através de uma ação directa nos adipócitos⁴¹. Utilizando adipócitos epididímais de ratos, foi verificado que a prolactina inibia quer a lipólise basal quer a estimulada por isoproterenol⁴¹. Porém, este efeito parece perder-se em situações de hiperprolactinemia, podendo contribuir para um aumento dos AGL e triglicerídeos observados nestes doentes^{90,91}.

Efeitos endócrinos

O tecido adiposo como órgão endócrino exerce funções através de múltiplas hormonas, sendo que a prolactina parece influenciar 2 das mais importantes: a adiponectina e a leptina.

A prolactina mostrou inibir a concentração sérica de adiponectina⁹², por influência na sua expressão e na secreção *in vitro*⁹³. No entanto, em humanos com prolactinomas não se verificou uma associação entre os níveis de prolactina e os níveis de adiponectina⁷⁰.

Relativamente à leptina, foi demonstrado um aumento dos seus níveis séricos em ratos com hiperprolactinemia⁹⁴. Esta é uma hormona com efeito sobre o apetite, o metabolismo e a reprodução. Os seus efeitos são mediados pela ação em recetores cerebrais no hipotálamo (ativando mecanismos que promovem um balanço energético negativo). Os níveis de leptina são influenciados pela percentagem de gordura corporal, sendo mais elevados no indivíduo obeso⁹⁵. A prolactina atua no tecido adiposo aumentando a síntese e secreção de leptina quer através de estimulação directa dos recetores de prolactina quer indiretamente, através do aumento das citocinas pró-inflamatórias⁹⁴. No entanto, apesar dos níveis de leptina se correlacionarem com o peso corporal, não foi demonstrada uma correlação entre os níveis desta hormona e os valores de prolactina^{91,96}.

Efeitos parácrinos e autócrinos

O tecido adiposo humano constitui um local de síntese e secreção de prolactina⁹⁷. Apesar de cada adipócito apresentar uma secreção com uma ordem de magnitude 4-5 vezes inferior à de um lactotrófo hipofisário, em doentes obesos a produção total de prolactina pelo tecido adiposo parece estar aumentada⁹⁸. No entanto, o tecido adiposo encontra-se envolvido por tecido conjuntivo com proteoglicanos ricos em sulfato de heparina, ao qual a prolactina se liga, fazendo com que a maior parte da prolactina produzida localmente fique retida⁹⁹. Poder-se-á especular que, quando produzida em grandes quantidades, alguma da prolactina atinja a circulação periférica, enquanto quando produzida em menor quantidade fique retida junto às células produtoras, transformando a prolactina num verdadeiro agente parácrino ou autócrino. Estudos

in vivo demonstraram um aumento da secreção de prolactina basal e pulsátil em mulheres pré-menopáusicas com obesidade visceral, comparativamente a mulheres magras⁹⁸. No entanto, os fatores que determinam as diferenças na capacidade dos adipócitos libertarem prolactina, no modo como são influenciados pela obesidade e no significado patológico destes achados, ainda não se encontram completamente esclarecidos. Uma linha celular derivada de células de lipossarcoma, LS14, possui muitas das propriedades dos pré-adipócitos e os genes específicos do adipócito, mas também a capacidade de produzir prolactina. Estas células poderão vir a ser utilizadas como um excelente modelo para clarificar as ações desta hormona no tecido adiposo¹⁰⁰.

Uma vez que o tecido adiposo constitui atualmente um reconhecido órgão endócrino e que a sua atividade parece desempenhar um importante papel na fisiopatologia da obesidade, poderá ser encontrada justificação para a associação dos prolactinomas com o desenvolvimento de obesidade e suas complicações^{91,100}. Vários estudos reportam peso corporal mais elevado em indivíduos com prolactinomas, particularmente do género masculino^{91,96,101}. Em algumas séries, a prevalência de obesidade e excesso ponderal atingem valores de 45 e 37%, respetivamente⁹¹.

A globalidade dos mecanismos fisiopatológicos que condicionam o aumento de peso em doentes com hiperprolactinemia ainda não se encontra totalmente elucidada, e diversas hipóteses independentes, ou complementares, têm sido equacionadas. A hipótese mais plausível, e que parece ser corroborada por múltiplos estudos, estaria associada à redução do tónus dopaminérgico. De facto, em doentes obesos, o tratamento com agonistas dopaminérgicos parece resultar numa redução da gordura corporal¹⁰², com perda de peso após normalização da prolactinemia^{103,104}. Alguns autores chegam mesmo a reportar maior benefício com a utilização de doses elevadas de agonistas dopaminérgicos, independentemente do grau de redução dos níveis de prolactina¹⁰⁵. No entanto, estes achados não reúnem consenso em todos os estudos publicados, sendo que em alguns não se verificam diferenças ponderais significativas após a instituição terapêutica^{96,106}. A referir que o efeito antidepressivo condicionado pela utilização de fármacos agonistas dopaminérgicos¹⁰⁷ também deve ser tido em conta, uma vez que também poderá contribuir para a redução ponderal nestes doentes.

Outro fator que justificaria um aumento de peso em doentes com prolactinomas seria o hipogonadismo, frequentemente associado. Os adipócitos e pré-adipócitos possuem recetores de androgénios e de estrogénios¹⁰⁸, tendo sido demonstrado um aumento da gordura corporal em mulheres com hipogonadismo¹⁰⁹. Através do desenvolvimento de hipogonadismo secundário, a hiperprolactinemia poderia influenciar a quantidade de gordura corporal. No entanto, apesar dos doentes com hipogonadismo apresentarem valores medianos mais elevados de prolactina, não se conseguiram demonstrar diferenças ponderais de acordo com a função gonadal⁹¹.

Outras hipóteses apontadas, algumas menos exploradas, incluem: (1) redução dos níveis de adiponectina¹¹⁰; (2) desenvolvimento de resistência à leptina⁶⁸; e (3) aumento da pressão hipotalâmica condicionada pela expansão suprasselar do tumor (defendida como mecanismo para o aumento de peso em doentes com macroprolactinoma¹⁰³ por alguns autores, que, no entanto, não foi corroborada noutros estudos⁹¹).

Papel metabólico do tónus dopaminérgico

A influência da atividade dopaminérgica central no metabolismo glucídico e no controlo do peso corporal continua a representar uma das questões mais desafiantes. Esta relação foi pela primeira vez levantada após a verificação de aumento de peso e resistência

à insulina, em doentes medicados com neurolépticos de ação antagonista dopaminérgica¹¹¹. Posteriormente, a utilização de técnicas de avaliação funcional cerebral (ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões) permitiu avaliar diretamente os recetores de dopamina cerebrais. Em doentes obesos, verificou-se uma redução na disponibilidade de recetores de dopamina¹¹² ou a presença de polimorfismos do recetor D2, condicionando alterações na ativação do operculum frontal, córtex órbito-frontal lateral e estriado¹¹³. Mais recentemente, esta relação foi corroborada pelo reconhecimento do efeito da bromocriptina no controlo glicémico, na perda ponderal e na melhoria da dislipidemia⁷⁶.

Em muitas espécies sazonalmente obesas (p.e. hamsters sírios), a dopamina constitui um fator regulador do aumento de peso sazonal¹¹⁴. Estes animais têm a capacidade de alterar o seu metabolismo de sensível para resistente à insulina em épocas específicas do ano, de forma a sobreviver aos longos períodos em que os alimentos escasseiam. Múltiplos mecanismos adaptativos vão permitir suprir as necessidades de glicose do sistema nervoso central durante os longos períodos de privação: aumento da resistência à insulina no músculo e no tecido adiposo, de forma a bloquear a captação de glicose e reduzir a sua utilização pelos tecidos periféricos; aumento da atividade lipolítica basal, fornecendo ácidos gordos aos tecidos periféricos que são utilizados como metabolito alternativo; e aumento da neoglicogénese, com a resistência hepática à insulina a promover a produção endógena de glicose e de VLDL. Este modelo assenta na hipótese do *thrifty gene*, que postula a existência de uma capacidade geneticamente determinada para desenvolver resistência à insulina e obesidade, de forma a conferir uma vantagem de sobrevivência¹¹⁵.

Estas alterações parecem ser decorrentes da adaptação dos ritmos neuroendócrinos mediados pela atividade neurotransmissora dopaminérgica e serotoninérgica no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e no hipotálamo ventromedial, com níveis de

dopamina mais baixos durante os períodos de resistência à insulina e sua normalização nos restantes períodos¹¹⁶. De facto, estudos experimentais comprovaram uma diminuição do tónus dopaminérgico associada a um aumento significativo da transmissão noradrenérgica no núcleo ventromedial hipotalâmico de animais sazonalmente obesos, comparativamente aos animais continuamente magros¹¹⁷. Nestes modelos, a infusão de noradrenalina nesta área cerebral promovia acumulação de gordura, hiperinsulinemia, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, sem associar hiperfagia^{118,119}. Contrariamente, a administração sistémica¹²⁰ e intracerebral¹²¹ de bromocriptina em animais resistentes à insulina condicionava uma diminuição dos níveis noradrenérgicos e serotoninérgicos no núcleo ventromedial, com consequente redução da gliconeogénese hepática e da lipólise no tecido adiposo, e com melhoria global da sensibilidade à insulina.

Desta forma, a redução do tónus dopaminérgico poderá permitir a integração de muitas das alterações metabólicas descritas em doentes com hiperprolactinemia mantida (p.e. prolactinomas). Sendo que a prolactina constitui um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, verificou-se que uma hiperprolactinemia mantida poderia inibir este efeito, reduzindo o tónus dopaminérgico central¹²². Apesar de carecer de uma confirmação definitiva, este mecanismo ajudará a explicar a existência de resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus e de obesidade nos doentes com prolactinomas. A utilização da bromocriptina como fármaco antidiabético e a redução ponderal, descrita em doentes com prolactinomas farmacologicamente tratados, corroboram esta hipótese^{70,76,91,117,123,124}. Permanece, no entanto, muito difícil atribuir a melhoria dos parâmetros metabólicos reportada em doentes com prolactinomas tratados com agonistas dopaminérgicos, ao aumento do tónus dopaminérgico, à redução dos níveis de prolactina ou à conjugação de ambos os fatores.

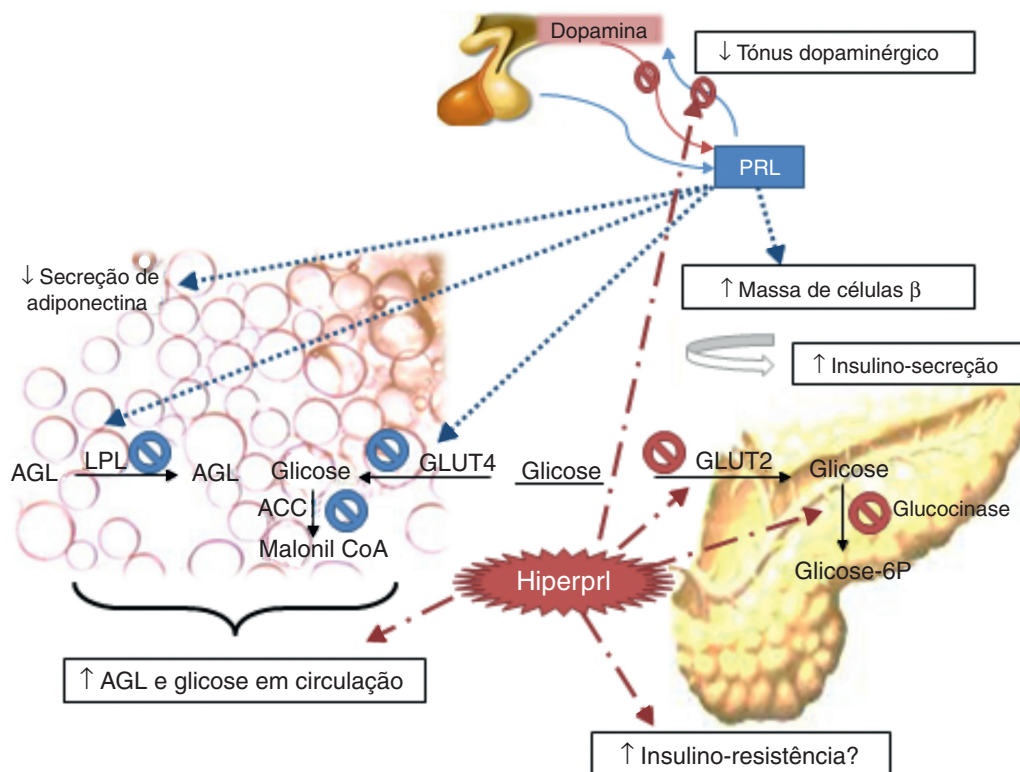


Figura 1. Principais efeitos da prolactina no metabolismo glucídico e lipídico.

ACC: acetil CoA carboxilase; AGL: ácidos gordos livres; HIPERprl: hiperprolactinemia; Glicose-6P: glicose 6-fosfato; GLUT2: transportador de glicose tipo 2; GLUT4: transportador de glicose tipo 4; LPL: lipoproteína lipase; PRL: prolactina.

Conclusões

A prolactina possui características moleculares e fisiológicas únicas, e que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos.

A nível do metabolismo, particularmente glucídico e no tecido adiposo, parece condicionar aspetos-chave da homeostasia energética (fig. 1). Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina, e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Pelo contrário, em condições patológicas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico poderá constituir uma explicação unificadora das alterações metabólicas descritas.

Apesar de ser difícil diferenciar se a melhoria dos parâmetros metabólicos em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos resulta do aumento do tónus dopaminérgico, da redução dos níveis de prolactina ou da conjugação de ambos, os doentes parecem ter um «benefício metabólico» com o tratamento. Desta forma, o perfil metabólico dos doentes com prolactinomas deve ser adequadamente avaliado, considerado na tomada de decisão terapêutica e reavaliado ao longo do seu seguimento.

Conflito de interesses

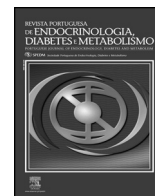
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzick TJ. Prolactin—not only lactotrophin. A new view of the old hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435–43.
- Friesen H, Guyda H, Hardy J. The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;31(6):611–24.
- Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, et al. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *EMBO J*. 1984;3(2):429–37.
- Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1112–5.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523–631.
- Hu ZZ, Meng J, Dufau ML. Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41086–94.
- Chang WP, Ye Y, Clevenger CV. Stoichiometric structure-function analysis of the prolactin receptor signaling domain by receptor chimeras. *Mol Cell Biol*. 1998;18(2):896–905.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001;22(6):724–63.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189–225.
- Lyons DJ, Broberger C. TIDAL WAVES: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):420–38.
- Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):1–22, vii.
- Coiro V, Gnudi A, Volpi R, Marchesi C, Salati G, Caffarra P, et al. Oxytocin enhances thyrotropin-releasing hormone-induced prolactin release in normal menstruating women. *Fertil Steril*. 1987;47(4):565–9.
- Panera AE, Petraglia F, Sacerdote P, Genazzani AR. Mainly mu-opiate receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology*. 1985;117(3):1096–9.
- Kato Y, Iwasaki Y, Iwasaki J, Abe H, Yanaiharu N, Imura H. Prolactin release by vasoactive intestinal polypeptide in rats. *Endocrinology*. 1978;103(2):554–8.
- Noel GL, Dimond RC, Wartofsky L, Earl JM, Frantz AG. Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(1):6–17.
- Apfelbaum ME. Effect of serotonin on basal and TRH-induced release of prolactin from rat pituitary glands in vitro. *Acta endocrinol (Copenh)*. 1987;114(4):565–71.
- Baranowska B, Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L. Cortistatin and pituitary hormone secretion in rat. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(1):151–6.
- Molik E, Zieba DA, Myszal T, Romanowicz K, Wszola M, Wierzcchos E, et al. The role of orexin A in the control of prolactin and growth hormone secretions in sheep—in vitro study. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 9:91–100.
- Wedzony K, Chocyk A, Mackowiak M, Fijal K, Czyrak A. Cortical localization of dopamine D4 receptors in the rat brain—immunocytochemical study. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(2):205–21.
- Kokay IC, Grattan DR. Expression of mRNA for prolactin receptor (long form) in dopamine and pro-opiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus of non-pregnant and lactating rats. *J Neuroendocrinol*. 2005;17(12):827–35.
- Arbogast LA, Voogt JL. Hyperprolactinemia increases and hypoprolactinemia decreases tyrosine hydroxylase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nuclei, but not the substantia nigra or zona incerta. *Endocrinology*. 1991;128(2):997–1005.
- Ma FY, Grattan DR, Goffin V, Bunn SJ. Prolactin-regulated tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid expression in mediobasal hypothalamic cultures: The differential role of specific protein kinases. *Endocrinology*. 2005;146(1):93–102.
- Walsh RJ, Slaby FJ, Posner BI. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. *Endocrinology*. 1987;120(5):1846–50.
- Freeman ME, Smith MS, Nazian SJ, Neill JD. Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology*. 1974;94(3):875–82.
- Hokfelt T, Fuxe K. Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. *Neuroendocrinology*. 1972;9(2):100–22.
- Lamberts SW, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev*. 1990;70(2):279–318.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev*. 1985;6(4):564–89.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225–68.
- Calogero AE, Weber RF, Raiti F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, et al. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro. *Neuroendocrinology*. 1994;60(3):291–6.
- Tsai-Morris CH, Ghosh M, Hirshfield AN, Wise PM, Brodie AM. Inhibition of ovarian aromatase by prolactin in vivo. *Biol Reprod*. 1983;29(2):342–6.
- Haug E, Aakvaag A, Sunde A, Gautvik KM, Eik-Nes KB. Androgen metabolism and mechanism of action in prolactin secreting rat pituitary cells in culture. *J Steroid Biochem*. 1982;16(1):51–9.
- Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, et al. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2010;5(4):e10287.
- Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3103–11.
- Spanos E, Brown DJ, Stevenson JC, MacIntyre I. Stimulation of 1,25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1981;672(1):7–15.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):752–63.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(3):110–6.
- Fleener DE, Freemerk M. Prolactin induction of insulin gene transcription: Roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*. 2001;142(7):2805–10.
- Garcia-Martinez JM, Calcabrini A, Gonzalez L, Martin-Forero E, Agulló-Ortuño MT, Simon V, et al. A non-catalytic function of the Src family tyrosine kinases controls prolactin-induced Jak2 signaling. *Cell Signal*. 2010;22(3):415–26.
- Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. *Pituitary*. 2003;6(2):97–102.
- Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, Billig H, Ling C. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res*. 2009;41(10):747–51.
- Brandebourg TD, Bown JL, Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(2):408–13.
- Richardson BP. Evidence for a physiological role of prolactin in osmoregulation in the rat after its inhibition by 2-bromo-ergokryptine. *Br J Pharmacol*. 1973;47(3):623P–4P.
- Ibarra F, Crambert S, Eklof AC, Lundquist A, Hansell P, Holtback U. Prolactin, a natriuretic hormone, interacting with the renal dopamine system. *Kidney Int*. 2005;68(4):1700–7.
- Robertson MT. Prolactin, human nutrition and evolution, and the relation to cystic fibrosis. *Med Hypotheses*. 1989;29(2):87–99.
- Chavez-Rueda K, Hernandez J, Zenteno E, Leanos-Miranda A, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol*. 2005;116(2):182–91.
- Tomio A, Schust DJ, Kawana K, Yasugi T, Kawana Y, Mahalingaiah S, et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunol Cell Biol*. 2008;86(7):616–21.
- Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N. Is prolactin the cardinal calcitropic maternal hormone? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):395–401.

48. Modersheim TA, Gorba T, Pathipati P, Kokay IC, Grattan DR, Williams CE, et al. Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. *Neuroscience*. 2007;145(3):963–73.
49. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589–600.
50. Saruta T, Kawabe H, Fujimaki M, Nagahama S, Saito I, Kondo K. Prolactin, renin and catecholamines in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1983;5(4):531–41.
51. Jeffcoate WJ, Lincoln NB, Selby C, Herbert M. Correlation between anxiety and serum prolactin in humans. *J Psychosom Res*. 1986;30(2):217–22.
52. Damiano JS, Rendahl KG, Karim C, Embry MG, Ghoddsi M, Holash J, et al. Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(3):295–305.
53. Robertson FG, Harris J, Naylor MJ, Oakes SR, Kindblom J, Dillner K, et al. Prostate development and carcinogenesis in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*. 2003;144(7):3196–205.
54. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):375–8.
55. Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology*. 2009;150(4):1618–26.
56. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. Targeted deletion of the PRL receptor: Effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology*. 2002;143(4):1378–85.
57. Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*. 2007;318(5851):806–9.
58. Terra LF, Garay-Malpartida MH, Wailemann RA, Sogayar MC, Labriola L. Recombinant human prolactin promotes human beta cell survival via inhibition of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Diabetologia*. 2011;54(6):1388–97.
59. Brelje TC, Stout LE, Bhagoo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology*. 2004;145(9):4162–75.
60. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin-treated islets in vitro: Mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology*. 1996;137(5):1640–9.
61. Berlanga JJ, Gualillo O, Buteau H, Applanat M, Kelly PA, Ederly M. Prolactin activates tyrosyl phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol-3-OH kinase. *J Biol Chem*. 1997;272(4):2050–2.
62. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799–806.
63. Yu J, Xiao F, Zhang Q, Liu B, Guo Y, Lv Z, et al. Prolactin Receptor (PRLR) regulates hepatic insulin sensitivity in mice via STAT5. *Diabetes*. 2013;62(2):3103–13.
64. Lee JY, Muenzberg H, Gavrilova O, Reed JA, Berryman D, Villanueva EC, et al. Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. *PLoS One*. 2008;3(2):e1639.
65. Furth PA, Nakles RE, Millman S, Diaz-Cruz ES, Cabrera MC. Signal transducer and activator of transcription 5 as a key signaling pathway in normal mammary gland developmental biology and breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):220.
66. White UA, Stephens JM. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1–2):10–4.
67. Goffin V, Hoang DT, Bogorad RL, Nevalainen MT. Prolactin regulation of the prostate gland: A female player in a male game. *Nat Rev Urol*. 2011;8(11):597–607.
68. Atmaca A, Bilgili B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2013;44(3):756–61.
69. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974–80.
70. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199–207.
71. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair beta-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):564–74.
72. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):332–43.
73. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: A diabetogenic hormone. *Diabetologia*. 1977;13(2):99–104.
74. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: Effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol*. 2006;64(4):366–70.
75. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2013;44(1):193–9.
76. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyasaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: A novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1154–61.
77. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol*. 2013;51(1):71–8.
78. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*. 2007;40(2):55–67.
79. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518–25.
80. Ma SW, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986;64(5):609–14.
81. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *Genes Dev*. 2013;27(3):234–50.
82. Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Edén S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1804–8.
83. Ling C, Hellgren G, Gebre-Medhin M, Dillner K, Wennbo H, Carlsson B, et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: Increases during lactation and in PRL-transgenic mice. *Endocrinology*. 2000;141(10):3564–72.
84. Symonds ME, Phillips ID, Anthony RV, Owens JA, McMillen IC. Prolactin receptor gene expression and foetal adipose tissue. *J Neuroendocrinol*. 1998;10(11):885–90.
85. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 1998;78(3):783–809.
86. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: Regulation of release and putative functions. *Diab Obes Metab*. 2007;9(4):464–76.
87. Stewart WC, Baugh JE Jr, Floyd ZE, Stephens JM. STAT 5 activators can replace the requirement of FBS in the adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(1):355–9.
88. Nanbu-Wakao R, Morikawa Y, Matsumura I, Masuho Y, Muramatsu MA, Senba E, et al. Stimulation of 3T3-L1 adipogenesis by signal transducer and activator of transcription 5. *Mol Endocrinol*. 2002;16(7):1565–76.
89. Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, et al. Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. *FASEB J*. 2012;26(9):3728–37.
90. Pelkonen R, Nikkila EA, Grahn B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol*. 1982;16(4):383–90.
91. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800–5.
92. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Brannert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):1120–6.
93. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J*. 2006;53(4):555–62.
94. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1999;140(11):5149–53.
95. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TH, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292–5.
96. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: An insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77–84.
97. Zinger M, McFarland M, Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):689–96.
98. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4445–9.
99. Khurana S, Kuns R, Ben-Jonathan N. Heparin-binding property of human prolactin: A novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology*. 1999;140(2):1026–9.
100. Hugo ER, Brandebourg TD, Comstock CE, Gersin KS, Sussman JJ, Ben-Jonathan N. LS14: A novel human adipocyte cell line that produces prolactin. *Endocrinology*. 2006;147(1):306–13.
101. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96–104.
102. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol*. 2007;67(6):845–52.
103. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(15–16):254–258.
104. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol*. 1998;48(5):547–53.
105. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):845–52.

106. Delgrange E, Donckier J, Maiter D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol.* 1999;50(2):271.
107. Lemke MR. [Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings]. *Nervenarzt.* 2007;78(1):31–8.
108. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: Regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol.* 1998;274 Pt 1:C1645–52.
109. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, de Simone L, Orlandi R, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):414–7.
110. De Assuncao Alves Rodrigues LF, Campos SM, Miranda PA, Bizzi MF, Sales do Amaral PH, Giannetti AV, et al. Prolactinoma: A condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res.* 2012;44(11):832–8.
111. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: Expression of a thrifty genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol.* 2003;480(1–3):125–31.
112. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci.* 2010;30(39):13105–9.
113. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage.* 2010;50(4):1618–25.
114. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Suprachiasmatic nuclei monoamine metabolism of glucose tolerant versus intolerant hamsters. *Neuroreport.* 1999;10(10):2073–7.
115. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as syndromes of impaired genetic homeostasis: The thrifty genotype hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med.* 1998;42(1):44–74.
116. Cincotta AH. Hypothalamic role in the insulin resistance syndrome. Hansen B, Shaffir E, Eds. London, Taylor and Francis. 2001;p. 271-312.
117. Luo S, Meier AH, Cincotta AH. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters. *Neuroendocrinology.* 1998;68(1):1–10.
118. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance. *Neuroendocrinology.* 1999;70(6):460–5.
119. Cincotta AH, Luo S, Zhang Y, Liang Y, Bina KG, Jetton TL, et al. Chronic infusion of norepinephrine into the VMH of normal rats induces the obese glucose-intolerant state. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(2):R435–44.
120. Scislowski PW, Tozzo E, Zhang Y, Phaneuf S, Prevelige R, Cincotta AH. Biochemical mechanisms responsible for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonists. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(4):425–31.
121. Luo S, Liang Y, Cincotta AH. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters. *Neuroendocrinology.* 1999;69(3):160–6.
122. Voogt JL, Arbogast LA, Quadri SK, Andrews G. Tyrosine hydroxylase messenger RNA in the hypothalamus, substantia nigra and adrenal medulla of old female rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 1990;8(1):55–62.
123. DeFronzo RA. Bromocriptine: A sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):789–94.
124. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1697–701.



Revisão

Fatores de interferência no estudo da função tiroideia

Sofia Gouveia^{a,*}, Fátima Leitão^b, Cristina Ribeiro^a e Francisco Carrilho^a^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal^b Serviço de Patologia Clínica, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 23 de janeiro de 2013

Aceite a 25 de janeiro de 2016

On-line a 30 de março de 2016

Palavras-chave:

Estudo da função tiroideia

Fatores de interferência pré-analíticos

Fatores de interferência metodológicos

Patologia não tiroideia

Fármacos

Interferência imunológica

RESUMO

Estão descritos múltiplos fatores de interferência pré-analíticos e metodológicos que podem influenciar os resultados do estudo da função tiroideia e dificultar a sua interpretação diagnóstica. Doseamentos hormonais anómalos, que não correspondam ao estado clínico do doente, devem sugerir a presença de um ou mais fatores de interferência. Neste contexto, devem ser instituídas as medidas adequadas no sentido de minimizar essa interferência e evitar investigação adicional desnecessária e/ou tratamento inapropriado.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Interference factors on thyroid function tests

ABSTRACT

Several pre-analytical and analytical interference factors that could influence thyroid function test results and hamper its interpretation have been described. Abnormal results non-coincident with the patient clinical context might suggest that one or more interference factors are implied. Under these circumstances, appropriate actions should be taken, aiming to minimize that interference and prevent further unnecessary investigation and treatment.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A tirotropina (*thyroid stimulating hormone* – TSH) é o marcador mais sensível e mais precocemente alterado na disfunção tiroideia (exceto se doença hipotálamo-hipofisária). Existe uma relação logarítmica inversa entre a TSH e a tiroxina (T4) livre. Cada indivíduo tem uma variabilidade reduzida dos níveis de T4 (variabilidade intraindividual) que estará contida dentro de um intervalo de referência mais amplo (variabilidade interindividual). Pequenas variações nos níveis de T4 livre repercutem-se de forma exponencial e inversa sobre a secreção de TSH (retrocontrolo negativo)^{1,2}.

Atualmente, o método mais utilizado no doseamento de TSH é o imunométrico de 3.^a geração, com sensibilidade funcional da ordem de 0,01–0,02 mUI/L, automatizado, rápido e fácil de executar^{2–6}.

Toda a T4 em circulação é secretada pela tiroide. No entanto, apenas 10–20% da triiodotironina (T3) provém diretamente da tiroide. A restante T3 é obtida a nível periférico (fígado, rim, músculo esquelético) por intermédio da ação da 5'-deiodinase sobre 35–40% da T4 circulante^{1,6–9}.

A 5'-deiodinase tipo 1 encontra-se presente no rim, fígado e tiroide, e a tipo 2 atua a nível do SNC, hipófise e tecido musculoesquelético¹⁰.

As hormonas tiroideias (HT) circulam maioritariamente ligadas às proteínas transportadoras. Cerca de 70–75% da T4 encontra-se acoplada à globulina ligadora da tiroxina (TBG), 10–20% à transcitretina e 5–15% à albumina. A T4 liga-se com grande afinidade à

* Autor para correspondência.

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

Tabela 1
Classificação dos fatores de interferência

Fatores de interferência pré-analíticos
Fisiológicos
Patológicos
Iatrogênicos
Fatores de interferência metodológicos

TBG e à transtirretina. A avidéz de ligação à albumina é inferior, o que permite uma rápida transferência da T4 em circulação para os tecidos. Cerca de 70-75% da T3 é transportada pela TBG, e os restantes 25-30% pela albumina. Comparativamente com a T4, a T3 estabelece ligações de menor afinidade com as proteínas transportadoras. Aproximadamente 0,02-0,04% da concentração de T4 permanece na forma livre (T4 livre), enquanto 0,2-0,4% da T3 se apresenta também sob a forma livre (T3 livre)^{8,9,11-13}.

O aumento ou diminuição da concentração/afinidade da TBG acompanha-se de uma variação da concentração da T3 e T4 totais no mesmo sentido (efeito mediado pela TSH), de modo a restabelecer a concentração prévia das frações livres. O doseamento sérico da T3 e T4 livres (em vez da T3 e T4 totais) é vantajoso na medida em que reflete o verdadeiro estado metabólico do indivíduo e se mantém relativamente constante, sendo menos frequentemente influenciado pelos níveis das proteínas transportadoras^{4,6,11}.

Os doseamentos de T3 livre e T4 livre podem ser obtidos por 2 tipos de métodos: os diretos e os de estimativa. Os métodos diretos incluem uma primeira fase de separação física entre a fração livre e a ligada das HT (por diálise de equilíbrio, ultrafiltração ou filtração em gel), seguida de quantificação por um imunoensaio ultrasensível. São métodos não automatizados, tecnicamente exigentes, morosos e dispendiosos, sendo utilizados apenas em centros de investigação ou como métodos de referência para calibração inicial dos outros métodos de estimativa. Os resultados obtidos pelos métodos diretos podem ser influenciados pelo pH e temperatura a que decorreu a análise, diluição da amostra, presença de inibidores da ligação às proteínas transportadoras e pela adsorção da hormona aos meios sólidos empregues pela técnica^{1,2,4,6}.

A quantificação das HT livres por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem no ultrafiltrado do soro encontra-se ainda em fase de implementação. No entanto, esta técnica parece promissora atendendo ao facto de ser mais fiável e sofrer menor interferência pelas proteínas de transporte, por comparação com os imunoensaios¹⁴.

Os métodos de estimativa englobam o índice T3/T4 livre e os imunoensaios. Atualmente, a maioria dos laboratórios clínicos recorre à utilização do método de imunoensaio para estabelecer uma estimativa dos níveis de T3 e T4 livres. São métodos automatizados realizados em condições que minimizem a diluição da amostra e que garantam a manutenção do equilíbrio da relação fração livre/ligada das HT. Os resultados podem ser influenciados pela presença de autoanticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 e de alterações da concentração ou da afinidade de ligação das proteínas transportadoras^{1,3,4,11,15}.

Na tabela 1 surge uma possível classificação dos fatores de interferência no estudo da função tiroideia.

Fatores de interferência pré-analíticos

Fisiológicos

Ritmo circadiano e fatores ambientais

A secreção de TSH é pulsátil, com maior frequência de pulsos no período noturno entre as 22 e as 4 horas. As moléculas de TSH libertadas durante este período correspondem a mais de 50% da secreção diária, mas são biologicamente menos ativas, pelo que

não promovem um aumento significativo imediato da secreção das HT^{6,8,9}.

A variabilidade intraindividual é superior para a TSH comparativamente com a T4, o que é atribuível ao facto da TSH apresentar menor semivida (60 minutos vs. 7 dias). O ritmo circadiano da secreção da TSH, com níveis mais baixos no período de tempo entre as 10 e as 16 horas pode contribuir, em menor grau, para justificar esta variabilidade¹.

O verão parece associar-se a níveis mais reduzidos de T3 e T4 total, ocorrendo o inverso no inverno⁸.

Verificou-se que, em doentes previamente submetidos a tiroidectomia, os níveis de T4 (livre e total) aumentavam 20% entre uma a 4 horas após a administração de levotiroxina. Aparentemente, os doseamentos de TSH ou T3 não são influenciados pelo momento de ingestão do fármaco. A estabilização em torno dos valores basais só ocorria cerca de 9 horas após a administração de levotiroxina, pelo que talvez se justifique recomendar aos doentes que a colheita seja efetuada antes da toma diária habitual (particularmente nas situações de hipotiroidismo central, em que a terapêutica é ajustada com base nos níveis de T4 livre)^{1,11}.

Gravidez

O feto está dependente das HT maternas para suprir as suas necessidades. Essa dependência é absoluta até cerca das 10-12 semanas de gestação (quando a tiroide fetal inicia a produção autónoma de pequenas quantidades de HT); ao nascer cerca de 30% da T4 circulante fetal é de origem materna. A disfunção tiroideia na gravidez associa-se a repercussões importantes a nível materno e fetal. Para evitar erros na interpretação da função tiroideia numa mulher grávida torna-se necessário que os intervalos de referência de cada parâmetro reflitam as alterações fisiológicas associadas à gestação e que quando necessário se opte por métodos laboratoriais que minimizem interferências atribuíveis a esse contexto¹⁶⁻¹⁸.

Idealmente cada laboratório deveria definir, para cada trimestre de gravidez, os seus intervalos de referência para a TSH e T3/T4 livres e totais. Sendo inviável à maioria dos laboratórios o recrutamento de um número significativo de grávidas que permita estabelecer intervalos de referência específicos ajustados a cada trimestre para os diferentes parâmetros laboratoriais, estes optam geralmente por adoptar os intervalos de referência disponibilizados pela empresa fornecedora de reagentes e equipamentos. No entanto, estes valores de referência podem não ser extrapoláveis se a população-alvo diferir da população de referência em termos étnicos e de aporte de iodo^{16,19-21}.

Não é incomum que os laboratórios veiculem apenas informação relativamente aos intervalos de referência a considerar na «população não grávida». Nesse contexto, o clínico pode optar por recorrer aos valores de referência para a mulher grávida que têm sido difundidos pela comunidade científica (disponíveis apenas para a TSH, T3 e T4 totais). Relativamente às frações livres das HT, pode ser necessário (particularmente em mulheres grávidas com resultados anómalos da T3L/T4L obtidos por imunoensaio em discordância com a clínica e/ou com os resultados da TSH e/ou da T3/T4 totais) recorrer a métodos mais fiáveis como a diálise de equilíbrio, a ultrafiltração e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem. Os métodos mencionados são, no entanto, demasiado dispendiosos, demorados e complexos para serem utilizados por rotina¹⁶⁻²².

A produção placentar de gonadotrofina coriónica humana (hCG) inicia-se cerca de uma semana após a concepção. A concentração máxima de hCG é atingida por volta das 9-11 semanas de gestação, decrescendo posteriormente e estabilizando por volta das 20 semanas. Atendendo à semelhança molecular, a hCG atua como agonista dos recetores de TSH, estimulando a secreção de T3 e T4 e por conseguinte frenando a produção de TSH. A concentração de hCG correlaciona-se diretamente com a concentração de T3 e T4 livres,

que se eleva ligeiramente no 1.º trimestre e decresce no 2.º e 3.º trimestres (ainda que se mantenha dentro dos intervalos de referência). Verifica-se que a concentração de TSH varia no sentido inverso: diminui no 1.º trimestre e aumenta no 2.º e 3.º trimestres, ainda que não atinja o limite superior da normalidade estabelecido para mulheres não grávidas. As alterações laboratoriais mencionadas são mais significativas em gestações gemelares¹⁶⁻²⁰.

A American Thyroid Association (ATA) recomenda que, na ausência de intervalo de referência para a TSH fornecido pelo laboratório, se utilizem os seguintes intervalos: 0,1-2,5 mUI/L (1.º trimestre); 0,2-3,0 mUI/L (2.º trimestre) e 0,3-3,0 mUI/L (3.º trimestre). Mulheres de ascendência asiática ou africana têm níveis de TSH em média 0,4 mUI/L inferiores aos de mulheres caucasianas¹⁹.

O aumento dos níveis de estrogénios durante a gravidez condiciona um aumento da síntese hepática e da glicosilação da TBG, prolongando a semivida da molécula. Destas alterações resulta um aumento da concentração da TBG, com subsequente aumento de cerca de 50% das concentrações de T3 e T4 totais (comparativamente com a população de mulheres não grávidas). A elevação das concentrações de TBG, T3 e T4 totais é progressiva, estabilizando por volta das 20 semanas de gestação^{16-18,20,21}.

O aumento da concentração de TBG e a redução da concentração de albumina habitual em contexto de gravidez influenciam também os doseamentos por imunoensaio de T3 e T4 livres, condicionando respetivamente valores falsamente elevados ou reduzidos. Alguns autores recomendam a criação de intervalos de referência ajustados ao trimestre de gravidez, ao aporte de iodo da população estudada e ao método utilizado, a definir por cada laboratório. Por oposição ao que se verifica com a TSH e T3/T4 totais, não se encontram estabelecidos intervalos de referência bem definidos e globalmente aplicáveis para os parâmetros T3 e T4 livre¹⁶⁻²².

A ATA recomenda a utilização da cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em *tandem* no dialisado ou ultrafiltrado da amostra sérica como método ideal para a determinação da T4 livre numa mulher grávida (grau de evidência A). Caso este método não esteja disponível, o resultado do doseamento de T4 livre fornecido pelo laboratório deve ser interpretado de forma crítica, tendo em consideração possíveis limitações inerentes à técnica utilizada¹⁹.

Estados de jejum a inanição

Decorrente da necessidade de minimizar o dispêndio energético, o eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu é inibido. Constatase uma diminuição da secreção da TRH e (subsequentemente) da TSH, mediada pelo decréscimo dos níveis de leptina. Paralelamente, a glicosilação anómala da TSH limita a sua atividade biológica de estimulação da síntese de HT; a capacidade da 5'-deiodinase de converter T4 em T3 encontra-se também comprometida. Estas alterações determinam uma redução dos níveis de T3 (total e livre)^{7,23}.

Transitoriamente (nas primeiras 2 semanas), o jejum promove um aumento dos níveis de ácidos gordos livres (AGL), mobilizando a T4 previamente ligada a proteínas transportadoras, com ligeira repercussão sobre os níveis de T4 livre. A longo prazo, a desnutrição mantida induz diminuição da concentração da TBG e T4 total⁷.

Patológicos

Non-thyroidal illness syndrome

Cerca de 40-75% dos doentes hospitalizados apresentam alterações analíticas compatíveis com *non-thyroidal illness syndrome* (NTIS), entidade clínica por vezes designada por síndrome de T3 baixa ou *euthyroid sick syndrome*. Contudo, apenas uma fração residual destes doentes (inferior a 1%) apresenta verdadeira disfunção

tiroideia. Os sintomas sugestivos de disfunção tiroideia são inespecíficos, podendo coincidir com as manifestações clínicas inerentes às patologias concomitantes^{7,9,23,24}.

A NTIS é comumente diagnosticada em contexto de diabetes *mellitus* com controlo metabólico não otimizado, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, cirurgia major ou traumatismo. Caracteriza-se pela presença de níveis séricos baixos de T3 (livre e total) e normais-baixos de T4 total. A T4L é geralmente normal. A elevação dos níveis de T4 (livre e total) pode ocorrer em situação de doença psiquiátrica aguda^{7,9,23,24}.

Na NTIS os níveis de TSH estão geralmente dentro do intervalo de referência, permitindo distingui-la da disfunção tiroideia. Podem contudo ser baixos na fase aguda (com ensaios de TSH de 3.ª geração os níveis serão ainda detetáveis, por oposição a uma situação de tirotoxicose) e elevar-se até às 20 mUI/L durante a recuperação. Níveis de TSH superiores a 20 mUI/L e de T4L baixos favorecem a hipótese de hipotiroidismo concomitante^{1,7,8,24}.

Em situações de sépsis ou de trauma, pode ocorrer aumento da atividade da 5'-deiodinase tipo 2 hipotalâmica, induzindo um aumento da produção local de T3 e subsequente inibição da produção de TRH. Um dos outros mecanismos associados à inibição da secreção de TRH (com inerente hipotiroidismo central) envolve a diminuição dos níveis de leptina em contexto de desnutrição²⁴.

A supressão da TSH pode ainda ser consequência da elevação da T4L (retrocontrolo negativo), do aumento das citocinas inflamatórias e da administração terapêutica de glicocorticoides ou de dopamina^{1,9,24}.

Para além da indução de um hipotiroidismo central previamente mencionado, vários mecanismos contribuem para níveis baixos de T3 (e eventualmente de T4) característicos da NTIS. Tradicionalmente considerava-se que os níveis baixos de T3 (livre e total) eram atribuíveis à diminuição da conversão da T4 em T3 por inibição das 5'-deiodinases tipo 1 e 2 (como consequência da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal e da secreção de citocinas que habitualmente ocorre em situações de *stress* pós-cirurgia, traumatismo, doenças sistémicas agudas ou crónicas). A verdadeira importância da eventual associação causal entre a inibição das 5'-deiodinases e os níveis de T3 tem sido recentemente questionada. Em contexto de doença aguda, a redução da concentração e da afinidade de ligação das proteínas transportadoras justifica um decréscimo nos doseamentos de T3 e T4 totais. Paralelamente, pode ocorrer depleção do ATP intracelular ou presença de substâncias plasmática (ex.: AGL) que interfiram com a ação dos transportadores celulares das HT, impedindo a sua entrada nas células^{1,3,7-9,23,24}.

A magnitude das alterações analíticas detetadas correlaciona-se com a gravidade da doença sistémica e com a probabilidade de sobrevivência. Níveis de T4 total baixos associam-se a elevada taxa de mortalidade. O recurso a terapêutica de substituição com levotiroxina é controverso. Presentemente esta opção terapêutica não é preconizada na medida em que não se associa a melhoria da taxa de sobrevivência e pode eventualmente induzir reações adversas significativas na ausência de um verdadeiro estado de hipotiroidismo (síndrome coronária aguda, arritmias). O tratamento específico da doença subjacente promove a regressão das referidas alterações analíticas, confirmando que o doente se encontra em eutiroidismo ou, pelo contrário, revelando um estado de hipotiroidismo previamente oculto^{1,7,23}.

Sempre que possível (desde que não exista clínica francamente sugestiva de disfunção tiroideia), o estudo hormonal deve ser protelado até que o doente esteja completamente recuperado da patologia intercorrente¹.

Na ausência de terapêutica com dopamina ou glicocorticoides, o doseamento de TSH é o parâmetro analítico mais fiável. Deve ser interpretado conjuntamente com o doseamento de T4 livre ou total. Alterações congruentes de TSH e T4 sugerem verdadeira disfunção tiroideia primária. Anomalias incongruentes indiciam

NTIS (ou mais raramente disfunção tiroideia central). Níveis baixos de T3/T4 e de TSH podem sugerir a hipótese de hipotireoidismo central. Para estabelecer o diagnóstico diferencial entre hipotireoidismo central e NTIS será útil a avaliação da função adrenocortical. Este setor será dos primeiros a entrar em falência numa lesão hipotálamo-hipofisária; por oposição, estará ativado numa situação de stress que origine NTIS^{1,9}.

Valores de T4 livre alterados devem ser confirmados pelo doseamento da T4 total. Variações de T4 livre e total em sentidos opostos são normalmente justificadas pela patologia sistémica aguda e fármacos administrados. Nestes doentes, níveis normais ou elevados de T3 indiciam tirotoxicose (níveis diminuídos não excluem este diagnóstico)¹.

Torna-se portanto imperativo que o médico saiba aferir em que situações se justifica requisitar o estudo da função tiroideia, contextualizar os resultados atendendo à situação clínica do doente e concluir se a intervenção terapêutica é oportuna. Pretende-se que a NTIS não seja (inevitavelmente) tratada e que doentes com disfunção tiroideia (mas doseamentos hormonais espuriamente normais) sejam corretamente identificados²³.

Patologia renal

A síndrome nefrótica cursa com proteinúria. Caso coexista redução da taxa de filtração glomerular, a perda renal de TBG assume um impacto negativo significativo sobre a sua concentração sérica, com subsequente redução dos níveis de T3 e T4 totais. Verifica-se ainda menor atividade da 5'-deiodinase, com diminuição dos níveis de T3 livre e total^{7,13,23}.

O recurso à terapêutica com glicocorticoides nestes doentes constitui um fator de confundimento adicional, na medida em que inibe a secreção de TSH e a conversão de T4 em T3^{7,23}.

Na insuficiência renal crónica (IRC), a diminuição da concentração e da afinidade da TBG pelas HT determina uma redução dos níveis de T3 e T4 totais. Os níveis de T3L podem apresentar-se igualmente diminuídos, como consequência da redução da conversão de T4 em T3 e da acidose metabólica crónica habitualmente verificadas nesta situação^{7,13,23}.

A heparina administrada em contexto de hemodiálise pode justificar elevação da T4L^{7,23}.

Os níveis de TSH apresentam-se normais ou ligeiramente aumentados, na medida em que a glicosilação anómala de TSH nestes doentes prolonga a sua semivida plasmática^{7,23}.

As alterações associadas à IRC são normalmente revertidas após transplante renal, ainda que o uso crónico de glicocorticoides eventualmente constitua um novo fator de interferência⁷.

Patologia hepática

Na hepatite aguda, hepatite autoimune ativa crónica e cirrose biliar primária, a destruição dos hepatócitos leva à libertação de TBG para a circulação, contribuindo para a elevação da T3 e T4 totais. Os doentes com hepatite autoimune ativa crónica ou cirrose biliar primária podem apresentar concomitantemente disfunção tiroideia autoimune, que deve ser diagnosticada e tratada^{7,13,23}.

Doentes com cirrose apresentam normalmente níveis reduzidos de T3 (livre e total) e de T4 total, por oposição a níveis de T4 livre elevados. Esta apresentação analítica é justificada pelo facto do fígado ser o principal local de atuação da 5'-deiodinase tipo 1 e de síntese de albumina e TBG. Na medida em que a capacidade hepática de depuração de TBG (através da remoção de resíduos de ácido siálico) está comprometida, persistem em circulação moléculas de TBG com menor número de resíduos de ácido siálico e subsequente menor afinidade pela T4. O contributo de moléculas inibidoras da ligação da T4 à TBG para o padrão de elevação da T4L, sugerido por alguns estudos, é controverso^{7,23}.

Patologia infecciosa

A secreção de TSH (e inerente produção de HT) é inibida pelas citocinas habitualmente produzidas em contexto de sépsis (nomeadamente interleucina-1 β [IL-1 β], recetor solúvel da IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral- α [TNF- α] e fator nuclear- κ B [NF- κ B])⁷.

A desnutrição decorrente da infeção contribui para a redução da secreção de TSH, de HT e da conversão periférica de T4 em T3^{7,23}.

Resultante do efeito das citocinas e da desnutrição, o padrão analítico destes doentes caracteriza-se por níveis diminuídos de TSH, T3 (livre e total) e de T4 total. A T4L pode estar diminuída, normal ou ligeiramente aumentada (as últimas hipóteses podem verificar-se caso o impacto da redução da capacidade de ligação à TBG e da depuração por inibição da 5'-deiodinase seja significativo)^{7,23}.

Na fase mais avançada da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) pode constatar-se uma elevação da concentração da TBG e subsequentemente da T4 total. O aumento da síntese hepática e eventuais alterações na glicosilação da TBG justificam o referido padrão analítico. Níveis de T3 baixos, observados em fases muito avançadas da doença, associam-se a taxas de mortalidade mais elevadas^{7,13}.

Patologia tumoral

A maioria das alterações analíticas da função tiroideia presentes nestes doentes é justificável pelo envolvimento multissistémico, desnutrição associada e terapêutica instituída²³.

Os tumores trofoblásticos (coriocarcinoma e mola hidatiforme), ao libertarem grande quantidade de hCG (mimetiza a ação da TSH) induzem hipertireoidismo, com elevação dos níveis de T3 e T4 e frenagem da TSH. Adicionalmente a mola hidatiforme promove um estado de hiperestrogenismo endógeno, com o aumento da TBG a contribuir para a elevação da T3 e T4 totais^{8,13,23}.

O carcinoma hepatocelular induz aumento da síntese de TBG, provocando elevação da T3 e T4 totais^{13,23}.

Os tumores hepáticos e os tumores endócrinos do pâncreas secretam transtirretina. Associam-se a elevação da T4 total (sem influência sobre o doseamento da T3 total) caso o aumento da síntese desta proteína transportadora seja considerável^{9,13}.

Patologia psiquiátrica

Está descrito um estado de hipertiroxinemia transitória na fase aguda de algumas doenças psiquiátricas (nomeadamente a depressão maior e psicoses). A remissão ocorre até 2 semanas após o início do tratamento dirigido à psicopatologia de base²³.

Caracteriza-se pela elevação dos doseamentos de T4 (livre e total), com níveis normais de TSH e T3. Pensa-se que este padrão analítico esteja relacionado com a redistribuição para a circulação da T4 previamente armazenada no fígado²³.

Doenças hereditárias que condicionam alteração da concentração ou da afinidade das proteínas transportadoras de hormonas tiroideias

As patologias associadas a redução da concentração ou da afinidade da transtirretina e da albumina não condicionam variações na concentração total das HT, pelo que não serão discutidas neste artigo¹³.

As síndromes hereditárias associadas a alteração da concentração/afinidade das proteínas transportadoras são de transmissão ligada ao X (TBG) ou autossómica dominante (transtirretina/albumina)¹³.

A deficiência total de TBG tem uma incidência de um caso por cada 15.000 recém-nascidos do sexo masculino. Pode ocorrer por dupla mutação pontual *missense* (que determina substituição do aminoácido leucina por prolina na posição 227 e do aminoácido leucina por fenilalanina na posição 283) ou por mutações *frameshift* (associadas a interrupção prematura da proteína a nível do

aminoácido na posição 167 ou 374). Esta patologia caracteriza-se por níveis muito reduzidos de T3 e T4 totais¹³.

A deficiência parcial da TBG ocorre em média uma vez em cada 4.000 nascimentos do sexo masculino e é atribuída a variantes da TBG. As mutações pontuais *missense* implicadas contribuem para a redução da estabilidade e eventualmente da capacidade de ligação da proteína. Os níveis de T3 e T4 totais encontram-se reduzidos em doentes com variantes *Gary*, *Montreal*, *Quebec* ou *Aborigine*. Nas variantes *San Diego* e *Slow* observa-se repercussão exclusivamente sobre a concentração da T4 total.¹³

Um em cada 25.000 recém-nascidos do sexo masculino tem critérios de diagnóstico de excesso hereditário de TBG. O padrão analítico inerente caracteriza-se por elevação muito significativa dos níveis de TBG, T3 e T4 totais¹³.

Na hipertiroxinemia disalbuminémica familiar existe em circulação uma variante da albumina com aumento da afinidade pela T4 (e eventualmente pela T3 em algumas isoformas), com repercussão sobre o(s) respetivo(s) doseamento(s). Estas variantes apresentam também aumento da afinidade pelos análogos da T4 marcados, podendo condicionar estimativas falsamente elevadas de T4 livre (principalmente no imunoensaio de passo único). O recurso a imunoensaios de passo duplo ou a diálise de equilíbrio seguida de imunoensaio permite doseamentos de T4 livre mais fiáveis nos doentes com esta patologia^{1,11,13,15}.

A hipertiroxinemia associada à transtirretina é causada por uma variante (substituição da treonina pela alanina no codão 109), com maior afinidade pela T4, induzindo por vezes elevação da T4 total¹³.

O eutiroidismo pode ser confirmado em todas as patologias mencionadas nesta subsecção, através do doseamento da TSH e das frações livres das HT (por métodos não afetados por alterações das proteínas transportadoras, nomeadamente por diálise de equilíbrio, ultrafiltração e filtração em gel). O recurso a métodos de estimativa do doseamento de T3/T4 livre será falseado na presença de concentrações anómalas das proteínas transportadoras. Por outro lado, a coexistência destas doenças em indivíduos que desenvolvam tirotoxicose ou hipotiroidismo poderá minimizar as alterações analíticas (caso se recorra ao doseamento da T3 e T4 totais), dificultando a sua interpretação e protelando o diagnóstico e tratamento adequados¹³.

Início recente de terapêutica direcionada para a disfunção tiroideia e/ou má adesão ou estados de malabsorção

Atendendo à semivida longa da T4 (7 dias), são necessárias cerca de 4-12 semanas de tratamento/equilíbrio mantido para que a TSH normalize. Em doentes com hipo ou hipertiroidismo grave, a TSH persiste inadequadamente elevada ou frenada durante vários meses após a regularização dos doseamentos de T3 e T4. Portanto, face a uma situação de instabilidade da função tiroideia (tratamento recente com levotiroxina, anticorpos de síntese ou ¹³¹I), o doseamento da T4L é melhor marcador analítico do que a TSH^{1,8,9}.

Doentes com omissão frequente das tomas de levotiroxina podem apresentar níveis de TSH e T4 livre discordantes. Se a prescrição apenas é cumprida nos dias que antecedem o controlo analítico (com recurso à dose habitual ou a sobredosagem), os doentes podem apresentar níveis de T4L respetivamente normais ou aumentados, com persistência de TSH elevada^{1,8,15}.

A cirurgia intestinal pode induzir malabsorção, resultando num padrão analítico caracterizado por TSH aumentada e T4 e T3 diminuídos. Estas alterações mantêm-se após o início da terapêutica de substituição⁸.

Iatrogénicos

O consumo de fármacos pode constituir-se como fator de interferência no estudo da função tiroideia. A interferência concretiza-se através da modulação da secreção de TSH, da síntese, secreção,

distribuição e metabolização das HT, e da concentração e afinidade de ligação das proteínas transportadoras²³.

Fármacos que interferem com a absorção das hormonas tiroideias

A administração de levotiroxina deve preceder a refeição, com um desfasamento mínimo de 4 horas da restante medicação ou suplementos vitamínicos. Caso se opte pela administração à hora de deitar, a última refeição deve ter ocorrido 2 horas antes. É particularmente reconhecida a interferência de algumas substâncias sobre a absorção de levotiroxina, nomeadamente o sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina e proteínas derivadas de soja^{1,8}.

Fármacos que interferem com o metabolismo das hormonas tiroideias

Redução do metabolismo das hormonas tiroideias.

Amiodarona. As alterações analíticas condicionadas pela amiodarona são atribuíveis à libertação de iodo para a circulação (37% da molécula é constituída por iodo). Uma dose diária de 100-600 mg de amiodarona (absorção variável entre 22-80% e biodisponibilidade de 40%) disponibiliza 3-21 mg de iodo, o correspondente até 140 vezes a dose diária recomendada (150 µg). Sendo uma molécula lipofílica, a amiodarona acumula-se em vários tecidos, tendo uma semivida de 40 dias (o seu metabolismo ativo – desetilamiodarona – tem uma semivida de 57 dias)^{7,10,23}.

A 5'-deiodinase tipo 1 é inibida e por conseguinte os doentes apresentam níveis de T3 diminuídos e de T4 aumentados. A amiodarona promove também a inibição da 5'-deiodinase tipo 2, com diminuição do transporte intracelular de T4 e da ligação da T3 aos recetores hipofisários. Estas alterações conjugam-se para induzir ligeira elevação da TSH. Estes efeitos são transitórios, com normalização após meses de tratamento com amiodarona. Regista-se uma lentificação do metabolismo da T4, pelo que os níveis de T4 (livre e total) persistem ligeiramente elevados a longo prazo^{7,10,23}.

A maioria dos doentes tratados com amiodarona mantém-se em eutiroidismo. No entanto, o fármaco pode, *per si*, determinar um quadro de verdadeira disfunção tiroideia. O hipotiroidismo afeta 5-25% dos doentes (a frequência decai para 5-10% em doentes em tratamento há mais de um ano) e a tirotoxicose 2-10%^{7,8,10}.

O hipotiroidismo induzido pela amiodarona é mais frequente em mulheres (1,5 ♀:1 ♂), regiões com aporte adequado de iodo e indivíduos com anticorpos antitiroideos. O excesso de iodo intratiroideu vai promover o efeito de Wolff-Chaikoff, ou seja, a inibição da oxidação do iodeto pela tiroperoxidase da célula folicular tiroideia em iodo (que seria incorporado nos resíduos de tirosina da molécula de tiroglobulina)¹⁰.

A tirotoxicose induzida pela amiodarona é mais frequente em homens (1 ♀:3 ♂), e áreas geográficas com deficiência em iodo. Subdivide-se em 2 tipos¹⁰.

A tirotoxicose induzida pela amiodarona tipo 1 é atribuível ao efeito Jod-Basedow (o excesso de iodo favorece a autonomia da glândula tiroideia), sendo mais frequente em doentes com antecedentes de patologia tiroideia, nomeadamente doença de Graves e bório difuso ou multinodular. A tirotoxicose induzida pela amiodarona tipo 2 decorre de um processo de tiroidite (com destruição das células tiroideias e libertação hormonal para a circulação), mais comum em indivíduos sem doença tiroideia prévia^{1,10}.

Atendendo à inibição da 5'-deiodinase tipo 1 pela amiodarona, a T3 será melhor marcador da gravidade da tirotoxicose que a T4 (a T4 estará aumentada mesmo em doentes em eutiroidismo). Pela diminuição da conversão de T4 em T3 e pelo efeito antiadrenérgico da amiodarona, estes doentes podem apresentar-se assintomáticos ou minimamente sintomáticos^{1,10}.

Glicocorticoides. Os efeitos dos glicocorticoides dependem da dose e via de administração dos fármacos. As interferências são

mais comuns quando são empregues doses elevadas de glicocorticoides, podendo manifestar-se entre 24-36 horas após o início da terapêutica. Inibem a secreção de TSH (dificultando o diagnóstico de uma situação de hipotireoidismo primário), diminuem a concentração e capacidade de ligação da TBG e a conversão de T4 em T3. O resultado final são níveis baixos ou muito baixos de T3, níveis baixos de TSH e T4 total e ligeiramente reduzidos a normais de T4 livre^{1,7,8,23}.

Propranolol. O propranolol exerce um efeito mínimo de inibição da 5'-deiodinase, com redução de T3 (dose-dependente), preservando níveis normais de TSH^{7,8,23}.

O bloqueio de conversão de T4 em T3, reduzindo os níveis de HT circulantes e a sua atividade periférica justifica a utilização de propiltiouracilo, glicocorticoides e propranolol no tratamento da crise tirotoxicosa⁹.

Agentes de contraste iodado. Os agentes de contraste iodado inibem as 5'-deiodinases tipo 1 e 2. Deste modo, elevam ligeiramente a T4 sérica e diminuem os níveis séricos de T3 e a produção local de T3 a nível hipofisário, com subsequente aumento da secreção da TSH. O uso de contraste iodado pode agravar situações de hipotireoidismo prévio. Grandes doses de iodo podem desencadear tirotoxicose em doentes com potencial função tiroideia autónoma^{7,8}.

Aumento do metabolismo das hormonas tiroideias. A fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital estimulam a captação e metabolização hepáticas da T4 e T3 (em parte através da ação da 5'-deiodinase). Doses supraterapêuticas inibem a ligação da T4 à TBG, com aumento agudo da T4 livre. Globalmente, os doentes apresentam níveis de T4 (livre e total) ligeiramente diminuídos, T3 (livre e total) normais ou ligeiramente reduzidos e TSH normal^{1,7,8,23}.

Fármacos que influenciam a concentração da globulina ligadora da tiroxina

O uso de estrogénios e de tamoxifeno (modulador seletivo dos recetores de estrogénios) origina um aumento da concentração da TBG e, associadamente, da T3 e T4 totais, sem interferir com os níveis de TSH, T3 e T4 livres. Os estrogénios (exceto se administrados por via transdérmica), induzem aumento da síntese e glicosilação da TBG, diminuindo a sua depuração^{3,6,8,9,11,13,23}.

O consumo de heroína, metadona, mitotano, clofibrato e 5-fluorouracilo condicionam um padrão analítico similar^{3,6,8,9,11,13,23}.

Os androgénios (nomeadamente os esteroides anabolizantes) diminuem a concentração da TBG e por conseguinte a de T3 e T4 total, sem influenciar os níveis de TSH e de T3 e T4 livres. Efeito semelhante é originado pelo uso de L-asparaginase (fármaco anti-neoplásico), danazol, ácido nicotínico e glicocorticoides^{3,6,8,9,13,23}.

Fármacos que interferem com a secreção de TSH

O uso prolongado (dias) de dopamina inibe a secreção de TSH, com subsequente redução dos níveis de T3 e T4 (livres e totais). Este fármaco induz uma situação de hipotireoidismo secundário, pelo que o prognóstico geral do doente melhora se for instituída terapêutica de substituição com levotiroxina^{6,7,23}.

À semelhança dos glicocorticoides, o uso de dopamina ou de bromocriptina num doente com hipotireoidismo primário dificultará o correto diagnóstico etiológico, atendendo a que a redução da concentração de HT poderá acompanhar-se de níveis normais de TSH^{8,23}.

O uso de anfetaminas estimula a secreção de TSH, com subsequente aumento de T4 (livre e total)²³.

O uso crónico de análogos da somatostatina (octreotido)/agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) ou de antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida) respetivamente inibe ou estimula a secreção da TSH. No entanto, a magnitude desta interferência não é suficiente para causar disfunção tiroideia^{6,8,9}.

Fármacos que competem com as hormonas tiroideias pela ligação à globulina ligadora da tiroxina

As doses habitualmente prescritas de furosemida não se associam a interferência no estudo da função analítica. Doses elevadas (nomeadamente superiores a 80 mg de furosemida, administradas por via intravenosa) vão mobilizar a T4 ligada à TBG, gerando um efeito transitório de redução da T4 total e elevação da T4 livre (o aumento da fração livre pode atingir os 30%). Estas alterações são temporárias, persistindo apenas enquanto o fármaco permanece em circulação. Situações de hipoalbuminemia (a albumina liga-se à furosemida, tamponando as suas ações) amplificam os efeitos supracitados^{7,8,11,23}.

Os salicilatos (em doses superiores a 2 g diários) também condicionam alterações transitórias dos parâmetros da função tiroideia similares aos induzidos pela furosemida. O aumento da fração de T4 livre pode ser da ordem dos 100%^{7,8,11}.

O diclofenac e o ácido mefenâmico promovem a transferência da T4 ligada à TBG para a fração livre em circulação, elevando os níveis da T4L em cerca de 7 e 31%, respetivamente^{11,25}.

O uso crónico de heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) vai ativar a lipase lipoproteica endotelial e a lipase hepática *in vivo*, estimulando a produção de AGL a partir dos triglicéridos séricos, que perdura *in vitro* (durante o armazenamento e incubação da amostra). Os AGL vão deslocar as HT ligadas às proteínas transportadoras, aumentando os níveis de T3 e T4 livres, que exercem retrocontrolo negativo sobre a TSH (normal-baixa). Estas alterações são mais notórias em doentes com concentrações reduzidas de albumina e maior produção *in vitro* de AGL^{1,8,15,23,26}.

A magnitude da lipólise e elevação dos AGL depende do hiato temporal entre a administração de heparina e colheita sanguínea (efeito de lipólise *in vivo* máximo para intervalos entre as 3 e as 24 horas), da concentração de triglicéridos e do período de tempo entre a punção venosa e a realização da análise (repercussão significativa se atraso superior a 24-48 horas, com maior duração da lipólise *in vitro*). Normalmente, a elevação dos AGL só tem impacto sobre o doseamento das HT quando o tempo de ativação máxima da lipólise pela heparina se conjuga com atraso notório na análise laboratorial²⁶.

Quando é imprescindível o doseamento das frações livres das HT em doentes sob terapêutica com heparina, recomenda-se que o sangue seja colhido depois de terem decorrido 10 horas desde a última administração (24 horas se toma diária única), armazenado a 4 °C e o doseamento efetuado em menos de 24 horas²⁶.

Fatores de interferência metodológicos

O doseamento da TSH é realizado através de uma técnica imunométrica/«sandwich», não competitiva, com recurso a 2 anticorpos (de captação e deteção) dirigidos a diferentes epitopos da molécula. Numa fase inicial, o soro do doente é incubado com um anticorpo monoclonal antiTSH acoplado a um suporte sólido (gel de adsorção, esferas, tubos ou micropartículas magnéticas), seguindo-se uma etapa de «lavagem», que elimina as moléculas de TSH que não se ligaram. Numa fase subsequente, é adicionado um segundo anticorpo mono ou policlonal antiTSH marcado que estabelece ligação com o complexo TSH/primeiro anticorpo/fase sólida. Posteriormente, é realizada nova «lavagem» que remove o anticorpo marcado livre. Os níveis de TSH são determinados através da quantificação indireta (com recurso a curva de calibração) do anticorpo marcado que estabeleceu ligação com a TSH (relação de proporcionalidade direta)^{2-6,9,15}.

Os imunoensaios de 3.ª geração da TSH foram desenvolvidos na década de 90, com recurso a métodos de fluorescência, quimioluminescência ou enzimáticos (associados à emissão de um sinal não-radioativo). A sensibilidade funcional (concentração mais

baixa para a qual a técnica apresenta um coeficiente de variação inferior a 20%, correspondendo ao limite de deteção do parâmetro em análise) destes imunoensaios é da ordem das 0,01 mUI/L. As recomendações para o estudo da função tiroideia de sociedades científicas americanas e britânicas sugerem o recurso a métodos de doseamento da TSH com uma sensibilidade funcional igual ou inferior a 0,02 mUI/L^{1,2,4-6,27}.

Os resultados obtidos por esta técnica podem ser influenciados pela presença de anticorpos heterófilos, fator reumatoide e antiTSH (macroTSH), sendo geralmente falsamente elevados. Num doente em fase de tirototoxicose que apresente este tipo de fatores de interferência metodológica, e na medida em que a TSH não estará frenada, o estudo laboratorial poderá induzir o médico em erro a pesquisar as hipóteses de tirotrofinoma ou síndrome de resistência às HT^{2,3,15}.

O doseamento da forma livre das HT por imunoensaio pode ser efetuado por técnica com análogo (técnica de passo duplo ou único) ou com anticorpo marcado¹.

No imunoensaio de passo único é utilizado um análogo das HT marcado (teoricamente sem afinidade de ligação pelas proteínas transportadoras séricas do doente) que compete com a T3/T4 livre pela ligação a uma quantidade reduzida de anticorpos ligados ao meio sólido. Depois da fase de incubação, sucede-se uma etapa de «lavagem». Posteriormente o análogo é quantificado, apresentando uma concentração inversamente proporcional à da T3/T4 livre do soro do doente^{1,2,4}.

O imunoensaio de passo duplo implica uma primeira etapa em que o soro do doente é incubado com anticorpos anti-T3 ou anti-T4 de elevada afinidade acoplados a suporte sólido, que promovem a separação de uma pequena proporção da fração livre da T3 ou da T4, respetivamente. Ocorre então um passo intermédio de «lavagem» que elimina a HT não ligada. Na segunda etapa é adicionada uma HT (ou análogo) marcada (por fluorescência, quimioluminescência ou radioatividade) em quantidade suficiente para se ligar aos anticorpos livres. Segue-se um novo passo de «lavagem» para remover o antigénio marcado não ligado. O análogo ligado aos anticorpos é quantificado, sendo a sua concentração inversamente proporcional à de T3/T4 livre da amostra. A primeira fase de lavagem permite minimizar a interferência da concentração de proteínas transportadoras e da presença de autoanticorpos sobre o análogo marcado adicionado numa fase posterior^{1-4,11,28}.

Na fase inicial do imunoensaio com anticorpo marcado o soro do doente é incubado com o anticorpo marcado em fase líquida. Posteriormente é adicionada uma hormona/complexo proteico (fixo em meio sólido) que apresenta afinidade e compete pela ligação aos anticorpos marcados livres mas não às proteínas transportadoras séricas. Neste método, a concentração de anticorpo marcado ligado à fase sólida é inversamente proporcional à concentração da fração livre de HT da amostra^{4,6}.

Autoanticorpos

Esta classe de anticorpos engloba os anticorpos antitiroglobulina, antitiroperoxidase, antirreceptor de TSH, anti-T4 e anti-T3^{8,28}.

Os anticorpos anti-T4 e/ou anti-T3, apesar de raros, podem condicionar interferência imunológica no doseamento das HT. Estão presentes em menos de 1,8% da população geral e entre 1-10% dos doentes com patologia autoimune (tiroideia ou não)^{8,28}.

A repercussão da presença de anticorpos anti-T4 e/ou anti-T3 sobre o doseamento de HT depende do método de imunoensaio (passo único ou duplo, uso de análogo ou HT marcada)²⁸.

A opção por uma técnica de imunoensaio de passo duplo (inclui etapas de «lavagem» intermédia) garante a eliminação da maioria dos autoanticorpos presentes na amostra, minimizando essa interferência. No imunoensaio de passo único observa-se contacto direto entre o soro do doente (e dos autoanticorpos presentes) e o antigénio marcado, com subsequente aumento da

probabilidade de interferência no doseamento de HT. Os anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 demonstram maior afinidade pelos análogos marcados comparativamente com as HT exógenas marcadas, pelo que o risco de interferência é superior quando o imunoensaio é realizado com recurso a análogos (valores espuriamente elevados)²⁸.

A influência da presença de anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 sobre os doseamentos de HT depende do título, especificidade e afinidade dos autoanticorpos. Pelas referidas condicionantes, raramente a presença destes anticorpos se constitui como fator de interferência que influencie os resultados dos doseamentos hormonais²⁸.

Perante a discordância entre os doseamentos de HT e o quadro clínico do doente, justifica-se a pesquisa de fatores de interferência, nomeadamente metodológicos. No sentido de se confirmar se as alterações analíticas detetadas são atribuíveis à presença dos anticorpos supracitados, deve-se proceder à determinação da TSH e repetir os doseamentos das HT por método comparativo (ex.: diálise de equilíbrio). Para eliminar a interferência destes anticorpos, podemos proceder à depleção de imunoglobulinas por cromatografia de filtração em gel com proteína G, radioimunoprecipitação ou precipitação com polietilenoglicol²⁸.

Anticorpos heterófilos

Os anticorpos heterófilos são inespecíficos e têm como alvo as imunoglobulinas animais utilizadas em imunoensaios (ex.: de murganho, ovelha, coelho), podendo ocorrer em cerca de 0,2-15% da população geral^{8,25,28}.

O doente desenvolve anticorpos heterófilos após contacto direto (dieta, vacina, zoonose, animais de estimação, pecuária) ou indireto (transfusão) com uma espécie animal. Geralmente estabelecem uma ligação de reduzida afinidade entre o anticorpo de captura e o de deteção presentes no ensaio (técnica de «sandwich»), originando um falso sinal na ausência do antigénio (TSH) que se pretende dosear. No entanto, os mesmos anticorpos podem ligar-se ao anticorpo de captura e modificar a sua conformação, impedindo a ligação da molécula em análise e induzindo resultados espuriamente baixos^{1,8,25,28-30}.

Estão descritos alguns casos em que os anticorpos heterófilos interferiram, para além da TSH, com os doseamentos das HT (valores falsamente elevados de T3, T3L, T4 e T4L)^{28,30}.

Para eliminar esta interferência podem adicionar-se ao reagente imunoglobulinas classe G da espécie contra a qual os anticorpos heterófilos são dirigidos. Deste modo, formam-se complexos imunoglobulina-anticorpo heterófilo, reduzindo a quantidade de anticorpos heterófilos disponível para interagir com os anticorpos que fazem parte do imunoensaio. Outra alternativa seria utilizar anticorpos de captura e deteção de outra espécie (relativamente à qual o doente não tivesse contactado e desenvolvido anticorpos heterófilos)²⁸⁻³⁰.

Fator reumatoide

Este anticorpo é detetado em cerca de 70% dos doentes com artrite reumatoide. A sua presença foi também descrita nouro tipo de doenças autoimunes^{28,31}.

O fator reumatoide liga-se especificamente a anticorpos humanos e, com menor afinidade, a imunoglobulinas de outras espécies. Esta reatividade cruzada justifica a interferência em imunoensaios, particularmente na técnica de «sandwich» para o doseamento da TSH²⁸.

Verificaram-se alguns casos de interferência do fator reumatoide sobre o doseamento da T4L, por imunoensaio. Estes doentes apresentavam-se clinicamente em eutiroidismo, com níveis de TSH, T3L e T4 total maioritariamente dentro do intervalo de referência. O doseamento de T4L correlacionou-se diretamente com os títulos de

Tabela 2
Interpretação do estudo da função tiroideia

T3 e/ou T4	TSH		
	↓	N	↑
↓	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo central • Deficiência isolada da TSH • NTIS (fase aguda) • Estado de jejum prolongado (T4L ↑ fase inicial) • Sépsis • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Glicocorticoides • Dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo central • NTIS • ↓ da concentração ou afinidade da TBG <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótica • Cirrose (eventualmente T4L ↑) • Androgénios • L-asparaginase • Danazol • Ácido nicotínico • Deficiência hereditária total ou parcial da TBG • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Propanolol • Fenitoína • Carbamazepina • Fenobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo primário • Hipotiroidismo central (raro) • NTIS • Insuficiência renal crónica • Não adesão ao tratamento com levotiroxina • Estados de malabsorção • Cirurgia intestinal • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Sulfato ferroso • Carbonato de cálcio • Hidróxido de alumínio • Sucralfato • Colestiramina
N	<ul style="list-style-type: none"> • Início recente de tratamento de tirotoxicose • Hipertiroidismo subclínico • Octreotido • Bromocriptina • Anticorpos heterófilos (raramente) • Dose supratrapêutica de levotiroxina 	<ul style="list-style-type: none"> • Eutiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo subclínico • Início recente de tratamento de hipotiroidismo • Não adesão ao tratamento com levotiroxina (hipotiroidismo subclínico prévio) • Toma irregular de levotiroxina; dose infraterapêutica • Metoclopramida • Anticorpos heterófilos (raramente com ↑ T3/T4) • Fator reumatoide (raramente com ↑ T4L) • MacroTSH
↑	<ul style="list-style-type: none"> • Tirotoxicose • Doença psiquiátrica aguda • Heparina (TSH N/↓) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doença psiquiátrica aguda • ↑ da concentração ou afinidade da TBG/transtirretina <ul style="list-style-type: none"> • Hepatite aguda • Hepatite autoimune ativa • Cirrose biliar primária • Infecção por VIH (eventualmente T3 ↓ em fases avançadas) <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma hepatocelular • Tumor endócrino do pâncreas • Excesso hereditário de TBG • Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar • Hipertiroxinemia associada à transtirretina • Competição pela ligação à TBG (↑ apenas frações livres) <ul style="list-style-type: none"> • Furosemida • Salicilatos • Diclofenac • Ácido mefenâmico • Tratamento crónico com amiodarona (↑ T4) • Anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 (imunoensaio de passo único) • Fator reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Tirotrofinoma • Síndrome de resistência às hormonas tiroideias • Omissão frequente da toma de levotiroxina, com sobredosagem nos dias que antecedem o doseamento • Anfetaminas • Amiodarona (fase inicial) • Agentes de contraste

NTIS: non-thyroidal illness syndrome.

Nota: nos casos em que as alterações dos parâmetros analíticos decorrem de fatores de interferência, foi assumido que o doente não apresentava disfunção tiroideia prévia.

fator reumatoide (falsamente elevado); o valor de T4L normalizava quando se recorria ao método de diálise de equilíbrio^{1,31}.

O impacto do fator reumatoide pode ser reduzido pela adição de imunoglobulinas humanas ou animais à amostra do paciente ou pela precipitação com polietilenoglicol^{28,31}.

Marotirotropina

O doseamento da TSH é efetuado por intermédio de um imunoensaio não competitivo, com recurso a um anticorpo de captura e outro de deteção³².

Doentes com antecedentes de doença autoimune da tiroide ou de administração de TSH bovina podem desenvolver anticorpos antiTSH. A presença destas imunoglobulinas também foi descrita em indivíduos em quem não se verificava nenhuma das 2 condições

previamente enumeradas, pelo que se admite existirem mais fatores desencadeantes ainda não identificados^{32,33}.

Está descrita a transmissão materno-fetal de anticorpos antiTSH, que podem persistir em circulação durante 8 meses e induzir erros no rastreio neonatal de hipotiroidismo congénito. Em recém-nascidos aparentemente em eutiroidismo com elevação da TSH, deve-se proceder ao estudo da função tiroideia da mãe. Caso esta apresente um padrão analítico similar, torna-se imprescindível excluir a hipótese de macroTSH de modo a evitar uma situação de tirotoxicose iatrogénica no lactente³³.

Os anticorpos antiTSH vão agregar as moléculas de TSH, originando formas de alto peso molecular que não são depuradas por via renal. A acumulação de macroTSH em circulação condiciona doseamentos de TSH falsamente elevados, à semelhança do que se verifica em situações de macroprolactinemia. Os referidos

anticorpos neutralizam a atividade biológica da hormona (evitando situações de tirotoxicose clínica), mas permitem que determinados epitopos da molécula de TSH permaneçam acessíveis aos anticorpos de captura e deteção. A presença de moléculas de TSH de alto peso molecular pode ser confirmada através da precipitação de soro com polietilenoglicol, da cromatografia em coluna de gel de filtração ou de diluições seriadas da amostra^{15,25,32,33}.

Após precipitação com polietilenoglicol, que permite remover proteínas de elevado peso molecular (nomeadamente macroTSH), apenas é detetada uma reduzida fração da TSH doseada inicialmente. Se diluições seriadas da amostra revelam doseamentos paradoxalmente crescentes (fenómeno de não-linearidade), torna-se necessário identificar o fator de interferência implicado (macroTSH, anticorpos heterófilos, fator reumatoide). A cromatografia em coluna de filtração, ao demonstrar a presença de um pico de imunorreatividade para TSH de alto peso molecular, confirma o diagnóstico de macroTSH. Os doseamentos de TSH nestes doentes apresentam significativa variabilidade intermétodo, o que é atribuível a afinidades distintas dos anticorpos empregues pela molécula de macroTSH (ou pelos anticorpos heterófilos)^{32,33}.

Este fator de interferência deve ser equacionado em doentes com valores de TSH muito elevados e incongruentes com os níveis de T4 livre e ausência de sintomas^{32,33}.

Interpretação do estudo da função tiroideia

A maioria dos indivíduos encontra-se em eutiroidismo. Nos restantes casos, o diagnóstico é habitualmente fácil de estabelecer. Nesta secção são descritos padrões analíticos cuja interpretação nem sempre é óbvia³⁴.

Elevação da T3/T4 livre(s) com TSH normal ou elevada

Para excluir a hipótese de um fator de interferência metodológico ter contribuído para o padrão supracitado, deve-se proceder à repetição do doseamento da T3/T4 (por imunoensaio de passo duplo ou diálise de equilíbrio) e à confirmação da redução linear da TSH em diluições sucessivas (fenómeno de paralelismo). Deve ser ainda avaliada a possibilidade de existir um fármaco ou um estado patológico que influencie os doseamentos hormonais. Por fim, se nenhum dos procedimentos prévios tiver elucidado a etiologia das alterações laboratoriais detetadas, devem ser equacionadas as hipóteses de tirotrofinoma e de síndrome de resistência às HT (SRHT)^{15,34}.

No sentido de estabelecer o diagnóstico diferencial entre tirotrofinomas e SRHT, podemos recorrer à determinação da relação subunidade α /TSH, prova da TRH, RM hipofisária, estudo genético e história familiar^{15,35}.

Os tirotrofinomas associam-se a elevação da razão subunidade α /TSH (> 1). A resposta à prova da TRH está diminuída, com aumento da TSH inferior a 150% do valor basal (por oposição, na SRHT a resposta será normal ou exponencialmente aumentada). A realização da RM hipofisária permite a identificação de adenoma (maioritariamente macroadenomas). A presença de microadenoma hipofisário não permite excluir definitivamente a hipótese de SRHT, na medida em que a lesão pode corresponder a um incidentaloma hipofisário não funcionante coincidente^{15,34,35}.

A SRHT é causada por mutação *de novo* em cerca de 25% dos doentes; nos restantes é possível determinar alterações do estudo da função tiroideia nos familiares em 1.º grau (doença autossómica dominante). O estudo do gene THRB permite identificar a mutação em 85% dos doentes com SRHT, pelo que a ausência de mutação não significa que a hipótese de tirotrofinoma seja mais provável. São raros os casos de tirotrofinomas familiares enquadráveis no contexto de neoplasia endócrina múltipla tipo 1^{15,34,35}.

Diminuição da T3/T4 livre(s) com TSH normal ou baixa

A situação mais frequentemente associada ao padrão analítico supracitado é a NTIS. Na ausência de doença grave concomitante, devem ser equacionadas hipóteses de diagnóstico mais raras, nomeadamente o hipotiroidismo central e a deficiência isolada de TSH. Neste contexto estará indicado proceder ao estudo hormonal e imagiológico hipofisário³⁴.

Doentes com hipotiroidismo de origem hipotalâmica ou hipofisária podem exibir níveis de TSH baixos ou inapropriadamente normais ou elevados, com perda do ritmo circadiano de secreção. A justificação para níveis aumentados de TSH (o que ocorre em 15% dos casos de hipotiroidismo central) reside no facto de esta hormona poder apresentar anomalias da glicosilação que a tornam menos bioativa mas prolongam a sua semivida e preservam a imunorreatividade que permite a sua deteção analítica. A atividade biológica da molécula de TSH parece ser inversamente proporcional ao seu grau de glicosilação^{3,8}.

A tabela 2 resume as associações possíveis e respetiva interpretação em função dos resultados do estudo da função tiroideia.

Conclusão

Quando se verifica discrepância entre as manifestações clínicas e os resultados analíticos, torna-se necessário reavaliar a história clínica do doente e verificar se os antecedentes patológicos, hábitos medicamentosos ou eventual consumo de estupefacientes podem justificar as alterações encontradas.

Neste contexto, o estudo da função tiroideia deve ser repetido optando pelo recurso a métodos sensíveis (TSH de 3.ª geração; diálise de equilíbrio para doseamento de T4 livre) e/ou comparativos (se necessário, através da colaboração de outro laboratório). Perante a suspeita de interferência no doseamento de T3 e/ou T4 livres, a T3 e T4 totais devem ser também determinadas, de modo a excluir um número significativo de fatores que raramente influenciam com a mesma magnitude (e eventualmente no mesmo sentido) o doseamento da concentração total ou da fração livre das HT. Sempre que possível optar por técnicas analíticas que eliminem ou identifiquem os fatores de interferência.

Um fator de interferência ignorado pode originar erros na interpretação do estudo da função tiroideia, o que por sua vez condicionará processos de investigação desnecessários e atitudes terapêuticas inadequadas. Os riscos e custos inerentes a esta situação não são desprezáveis, pelo que se impõe que a interpretação do estudo da função tiroideia tenha em consideração o enquadramento clínico do doente e os métodos analíticos empregues.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al., Guidelines Committee. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3–126.
2. Morovat A. Methods for the investigation of thyroid function. *Methods Mol Biol*. 2013;1065:75–104.
3. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):579–94.
4. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. 2013 [acessado em 23 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances/>.
5. Squire CR. Methods for the investigation of thyroid function. *Methods Mol Biol*. 2006;324:91–108.
6. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med*. 2005;28(2):201–9.
7. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):657–72.
8. Graf H, Carvalho GA. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. [Laboratory interfering factors in the diagnosis of hyper and hypothyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):51–64. Portuguese.
9. Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th edition McGraw-Hill companies; 2011. p. 163–226.
10. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34–41.
11. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):265–89.
12. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10(2):141–9. Erratum in: *Thyroid* 2000;10(4):372.
13. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237–45.
14. Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2011;57(1):122–7.
15. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):673–8.
16. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–56.
17. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull*. 2011;97:137–48.
18. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2–3):137–40.
19. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081–125.
20. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):650–8.
21. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543–65.
22. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid*. 2007;17(4):303–11.
23. Cavalieri RR. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. *Med Clin North Am*. 1991;75(1):27–39.
24. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1–13.
25. Clark PM, Gordon K. Challenges for the endocrine laboratory in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):847–59.
26. Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, Young IS, Sheridan B. Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem*. 1998;44(5):1002–7.
27. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006:1–86 [acessado em 23 de novembro de 2013]. Disponível em: http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_july_2006.pdf.
28. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44(3):440–54.
29. Vieira JG. Avaliação dos potenciais problemas pré-analíticos e metodológicos em dosagens hormonais. [Evaluating potential pre-analytical and methodological interference factors in hormone measurements]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):9–15. Portuguese.
30. Chin KP, Pin YC. Heterophile antibody interference with thyroid assay. *Intern Med*. 2008;47(23):2033–7.
31. Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem*. 1997;43(6):957–62.
32. Vieira JG, Maciel RM, Hauache OM, Nishida SK, Boelter DM, Pinheiro MF. Valores inesperadamente elevados de TSH: a presença de formas de alto peso molecular (“Macro TSH”) deve ser investigada. [Unexpected high values of TSH: the presence of high molecular weight forms (macro TSH) must be investigated]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(3):445–9. Portuguese.
33. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1823–8.
34. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*. 2001;357(9256):619–24.
35. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123–34.



Review article

Molecular biology of papillary thyroid microcarcinomas: What is new?

Bárbara Castro^{a,*}, Elisabete Rodrigues^{a,b}^a Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal^b Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 May 2015

Accepted 11 April 2016

Available online 10 May 2016

Keywords:

Thyroid cancer

Papillary thyroid microcarcinoma

Genetic alterations

ABSTRACT

Objectives: Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), a tumor that measures 1 cm or less, according to World Health Organization (WHO) histological classification of tumors, is the most common form of papillary thyroid carcinoma (PTC) comprising much more than half of all PTCs if one includes the so-called incidentalomas. Although PTMC has an excellent prognosis, a minority of cases were found to be clinically aggressive. We decided to perform a review of the literature on records on PTMC in attempt to find which molecular markers might be used as predictors of the clinical behavior of PTMC. This review article aims to summarize the molecular mechanisms that were associated to PTMCs described in the last 10 years, with a particular focus on the clinical importance of genetic alterations (BRAF mutation, RET/PTC rearrangement, NAD(P)H and NRH polymorphisms and TERT mutation) and anomalous expression of several molecules (P53, P27, COX-2, EGFR, ki-67, S100A4, cyclin D1, galectin-3, HMWK, CK-19, HBME-1, HGF, c-MET, membrane mucins and cell adhesion molecules).

Methods: We made a systematic search in the PubMed database using the keywords *papillary thyroid microcarcinoma* and reviewed all the articles published in the last 10 years, in English, addressing issues related to PTMC.

Results: Unfortunately, all genetic alterations and biomarkers reported to date have little potential per se to differentiate between indolent and aggressive PTMCs. Further studies using the aforementioned markers and, most likely, others are needed in order to try to find a combination of several markers that may be used for increasing the probability of identifying PTMC cases with more aggressive behavior, thus allowing the establishment of a more appropriately targeted treatment.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Biologia molecular dos microcarcinomas papilares da tiroide: o que há de novo?

RESUMO

Objetivos: O microcarcinoma papilar da tiroide, um tumor que mede 1 cm ou menos, de acordo com a classificação histológica dos tumores da Organização Mundial da Saúde, é o tipo mais comum de carcinoma papilar da tiroide e, se incluímos os chamados incidentalomas, corresponde a muito mais de metade de todos os carcinomas papilares da tiroide. Embora o microcarcinoma papilar da tiroide tenha um excelente prognóstico, uma minoria dos casos são clinicamente agressivos. Decidimos realizar uma revisão da literatura, na tentativa de encontrar marcadores moleculares que possam ser utilizados como preditores do comportamento clínico dos microcarcinomas papilares da tiroide. Este artigo de revisão pretende resumir os mecanismos moleculares que foram associados ao microcarcinoma papilar da tiroide, descritos nos últimos 10 anos, com um particular ênfase na importância clínica das alterações genéticas (mutação BRAF, rearranjo RET/PTC, polimorfismos NAD[P]H e NRH, e mutação TERT) e da expressão anormal de várias moléculas (P53, P27, COX-2, EGFR, ki-67, S100A4, cyclin D1, Galectin-3, HMWK, CK-19, HBME-1, HGF, c-MET, mucinas de membrana e moléculas de adesão celular).

Palavras-chave:

Cancro da tiroide

Microcarcinoma papilar da tiroide

Alterações genéticas

* Corresponding author.

E-mail address: mimed09002@med.up.pt (B. Castro).

Métodos: Foi feita uma pesquisa sistemática na base de dados PubMed usando as palavras-chave *papillary thyroid microcarcinoma*, com subsequente revisão de todos os artigos relacionados com os microcarcinomas papilares da tiroide publicados nos últimos 10 anos, em inglês.

Resultados: Infelizmente, todas as alterações genéticas e biomarcadores reportados até à data têm, *per se*, pouco potencial para distinguir entre microcarcinomas papilares da tiroide indolentes e agressivos. Estudos adicionais utilizando os marcadores acima mencionados e, muito provavelmente, outros são necessários, no sentido de tentar encontrar uma combinação de vários marcadores que possam ser utilizados para aumentar a probabilidade de identificar os casos de microcarcinoma papilar da tiroide com um comportamento mais agressivo, permitindo assim estabelecer um tratamento mais apropriado e direcionado.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is defined, by the World Health Organization (WHO), as a small papillary thyroid carcinoma (PTC) measuring 10 mm or less in its greatest dimension.¹

Thyroid cancer is the most frequent endocrine malignancy, representing 2% of all malignant diseases and is responsible for almost 90% of neuroendocrine cancers.^{2,3} Eighty to 90% of thyroid cancers are PTCs and almost half of those are clinically evident PTMCs.^{3,4}

The increasing incidence of small thyroid cancers was suggested to be caused by the use of sensitive screening imaging tools capable of identifying subclinical disease in a way that, in countries with access to technology, 90% of incidental cases are due to low risk thyroid cancer. Besides that, there is no evidence of any clinical impact on mortality, so this increased incidence is probably an effect of overdiagnosis, reflecting our capacity to detect occult and indolent cancer.^{5–7}

PTMCs usually have a benign behavior and do not affect patient survival.⁸ Considering their excellent prognosis and low mortality rate, one would expect that PTMCs were an indolent disease.⁹ However, in some cases, PTMCs have an aggressive behavior leading to loco-regional recurrence, distant metastasis and mortality.¹⁰

The predictive factors for this aggressively behavior have not been completely recognized, but clinicopathological factors such as age greater than 45 years, male gender, tumor size bigger than 5 mm, multifocality, lymph nodes metastasis (LNM) and extrathyroidal extension (ETE) have been reported as predictors of poor prognosis.^{4,11} On the other side, many studies are trying to find the relationship between some molecular characteristics of PTMCs and their behavior. BRAF mutation, RET/PTC rearrangement, NAD(P)H and NRH polymorphisms, TERT mutation, and many molecular markers may play a role in PTMC behavior.

The uncertainty of the risk associated to PTMCs is probably responsible for the controversial management of these small tumors. It is not always easy to define the best way to manage these patients in terms of treatment and follow-up.

To estimate the prognosis and to find a marker or a combination of markers able to stratify the clinical risk in PTMC became an important issue due to the need of tools that may assist in defining the best therapeutic approach for patients with this kind of cancer.

In this review, we analyzed the molecular biology behind PTMC to contribute for the understanding of the influence of genetic alterations, molecular pathways and other biomarkers in PTMC behavior, having as an ultimate goal the identification of prognostic markers in this setting.

Methods

The literature was retrieved using PubMed and aided by manual searching. The terms *papillary thyroid microcarcinoma* were used

as keywords connected by the Boolean operator AND. Inclusion criteria were: published in English literature and during the last 10 years.

The query obtained through the database was: papillary [All Fields] AND (“thyroid gland”[MeSH Terms] OR (“thyroid”[All Fields] AND “gland”[All Fields]) OR “thyroid gland”[All Fields] OR “thyroid”[All Fields] OR “thyroid (usp)”[MeSH Terms] OR (“thyroid”[All Fields] AND “(usp)”[All Fields]) OR “thyroid (usp)”[All Fields]) AND microcarcinoma[All Fields] AND english[Language] AND (“2004/11/30”[CRDAT]: “2014/11/30”[CRDAT]) AND (“2004/11/31”[PDAT]: “2014/11/31”[PDAT]) AND English[lang].

This research provided 410 potentially relevant articles. The articles that did not seem focused on molecular biology of PTMCs were excluded through title and/or abstract review. After that, 46 potentially relevant articles remained, which were evaluated in detail. Forty-five of them were selected, and the remaining one excluded.

Finally, automatic alert up to February 2015 provided one more article eligible for this review and 13 more articles were also manually included through bibliographic references from review articles, resulting in total of 59 articles.

Review

BRAFV600E mutation

B-type Raf kinase (BRAF), a serine/threonine-selective protein kinase, is involved in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway.¹² This signaling pathway is involved in the regulation of cell growth, division, and proliferation.¹³ When constitutively activated, causes abnormal cell proliferation, adhesion, migration and invasion, leading to carcinogenesis.^{8,12}

BRAFV600E, the consequence of a unique thymine-to-adenine transversion, represents more than 90% of all the mutations found in the BRAF gene and is a very specific sign for PTC.^{12,14} Besides enhancing the capacity of BRAF mutated cells to proliferate and transform and the association with an increase in matrix metalloproteinases and desmoplastic stromal reaction, there are many roles attributed to BRAFV600E, namely: up-regulation of tumor promoting genes, down-regulation of tumor suppressor genes, angiogenesis, promotion of tumor growth, tissue invasion and extracellular matrix remodeling.^{15–18}

The BRAFV600E mutation is the most common genetic alteration in PTC and has been associated with poor prognostic factors.¹⁹ However, literature remains controversial in this question. With regard to PTMC, the utility of BRAFV600E mutation, detected in 15.8–52% of PTMC cases, as a prognostic factor is unclear.^{13,14} Therefore, many efforts have been made to understand the role of this mutation.

Sedliarou et al. analyzed 46 PTMCs from 31 Russian and 15 Japanese patients.²⁰ Mutated BRAF was found in 13 cases (28.2%), 9 in Russian (29.0%) and 4 in Japanese patients (26.6%). Presence of the BRAF mutation did not significantly correlate with any of the evaluated parameters, namely, gender, age at presentation, LNM and distant metastases.

Kim et al. detected BRAFV600E mutation in 31 of 60 Korean patients (52%) with PTMCs.¹⁹ Despite no significant association was found with prognostic factors like age, gender, tumor size, multifocality, ETE and staging, some trends were observed. Tumors harboring BRAF mutation had higher probabilities of ETE, multifocality and LNM. In that study, the four tumors with lateral neck node metastases, including both patients with higher stages and the two patients with cervical neck recurrence during the follow-up, were BRAFV600E positives.

Min et al. analyzed the occurrence of the BRAFV600E mutation in relation to LNM.⁴ They detected BRAFV600E mutation in 32 of 60 PTMC cases (53%) and its occurrence was not associated to any clinicopathological features including LNM.

Kwak et al. evaluated, in a retrospective study, the relationship between BRAF mutation and poor prognostic factors and ultrasound (US) features.¹³ The BRAFV600E mutation was detected in 213 of 339 (62.8%) of PTMC cases and was significantly associated with tumor size, ETE, and high TNM stage in PTMC, but it was not significantly associated with any US features, although there was an extremely strong trend toward the feature of marked hypoechogenicity.

Lee et al. focused their attention in establishing the correlation between BRAFV600E and PTMCs with aggressive behavior. BRAFV600E mutation was detected in 24 of 64 PTMC cases (37.5%) and a significant association was observed with prognostic indicators, namely, T3 and T4 stage, LNM and ETE.²¹

Basolo et al., through an analysis of a sample of 578 PTMCs, showed a statistically significant association between BRAFV600E, present in 39.4% of the cases, and age at diagnosis, absence of tumor capsule, ETE, LNM and higher stages of disease.²² The mutation was not significantly associated with multifocality.

Lin et al. analyzed the utility of BRAF mutation screening of fine needle aspiration biopsy (FNAB) samples in predicting aggressive characteristics of PTMC.²³ The BRAFV600E frequency in the PTMC was 34% (21 of 61) and was significantly associated with multifocality, ETE, lateral LNM, and advanced disease stages. Moreover, BRAF mutation was an independent predictive factor for lateral LNM.

Marchetti et al. did not find a significant relationship between BRAFV600E mutation, detected in 63 of 85 PTMCs (74%), and clinical features as multifocal disease, ETE and LNM.²⁴

Zhou et al. analyzed 100 patients with clinically unilateral PTMC in order to investigate risk factors associated with occult contralateral carcinoma with emphasis on BRAF mutation on FNAB samples.²⁵ Thirty-one in 100 patients (31%) were BRAF positive. Of the 20 patients identified with occult contralateral carcinoma (20%) preoperative BRAF mutation positive status was found in 12 (60%). The poorer outcome of bilateral PTC patients may be in part explained by the high incidence of BRAFV600E mutation and the fact that bilateral PTC often arises from a single clone with concordant BRAF status. Therefore they hypothesized and confirmed that preoperative BRAF mutation is an independent predictive factor for occult contralateral PTMC, suggesting that in these patients a total thyroidectomy should be considered.

Kurtulmus et al. observed the BRAFV600E mutation in 19 of 64 Turkish patients with PTMC (29.7%) and found that LNM rate significantly increased when the mutation was present and also that mutation was more frequent in classic type.²⁶ Multifocality and ETE did not significantly differ according to BRAF status.

Rossi et al. evaluated a sample of 50 patients with PTMCs in which 35 had the BRAF mutation (70%) and found a significant

association between BRAF mutation and bilateral disease and LNM, but not with ETE.²⁷

Zheng et al. analyzed the clinical characteristics and BRAFV600E mutational status of 977 PTMCs in a Chinese population, 40.1% (392/977) were BRAFV600E positive.¹⁰ Their results showed that BRAFV600E mutation was significantly associated with ETE, LNM and male gender but not associated with age, multifocality, TNM staging, and distant metastasis. Their analysis also showed that tumor recurrence was not associated with BRAFV600E mutation.

Choi et al. observed the BRAFV600E mutation in 72 of 101 Korean patients that underwent surgery for PTMC (71.3%) and did not find a significant relationship between BRAFV600E mutation and prognostic factors such as older age, gender, TNM staging, nodal metastasis, multifocality, ETE, and distant metastasis.¹⁴

Mussazhanova et al. examined a small sample of 13 PTMCs of which BRAFV600E mutation was present in six cases (46%), and found no significant association between BRAFV600E and tumor size, ETE or LNM.²⁸

Walczyk et al. performed a retrospective analysis in a population of 113 patients with PTMC with the least aggressive stage (T1aN0/Nx).²⁹ The BRAFV600E mutation was found in 78 of the 113 patients (69.0%). During the 12 years of the study (2001–2012), there was no persistence, locoregional recurrence, lymph node or distant metastases or mortality. In this study, there was no relation between BRAF positive primary focus of PTMC and more aggressive or recurrent disease.

Yang et al. in a retrospective study of 291 patients treated for PTMC tried to identify predictive factors of central compartment LNM, namely, BRAF mutation, among others. BRAFV600E mutation was found in 124 of 291 (42.6%) patients and was independently associated with central compartment LNM.³⁰

Despite their mostly benign behavior, Piana et al. recently reported three cases in which PTMCs, managed with optimal treatment, recurred, metastasized and caused the death of the patients.³¹ BRAF mutation was absent in all cases, either at primary tumor or in metastatic lesions.

In Table 1, we summarize the results of published studies on BRAFV600E mutation in PTMC.

Other studies compared PTC with PTMC in order to understand if PTMCs are an early stage of PTC or if they are different entities.

Park et al. compared a group of 278 PTMCs and 868 PTCs and their results suggest that PTMC is not an indolent cancer and can behave more aggressively like PTC.³² In that report, clinicopathological and prognostic features were not different between PTMC and PTC and the frequency of BRAFV600E mutation was similar in both groups, suggesting that their development biology may be the same and that BRAF mutation may be important in the beginning of PTC development.

Another study searched for some association between the BRAF mutation and US features.¹⁵ A group of 688 patients with PTCs were divided by BRAF mutation status and tumor size. There were no differences between PTMC (514) and PTC (178) groups, in what concerns US features. PTMCs with BRAF mutation were significantly larger than BRAF negative ones (8.0 ± 3.8 vs 7.1 ± 2.7 mm; $p = 0.004$) but no significant differences in other US features, according to the BRAF status, in either the PTMC or PTC group were found.

Soares et al. summarized the results of published studies on BRAF. Comparing the results in PTMC with those observed in PTC, no substantial differences were found in BRAF mutation prevalence.³³

Others studies tried to establish a correlation between histology of PTMC and BRAF status.

It is important to notice the disparate frequency of the BRAF mutation in the two major subtypes of PTMC. Through the analysis of Table 1 it is clear that BRAF mutation is much more common in the classical than in the follicular variant.

Table 1
Summary of published studies of BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma.

Study	No. of cases	Histologic variants, n (%)					Sclerosing	Warthin-like	Others	BRAFV600E mutation, n (%)	Histologic variants, n (%)				
		Classic	Follicular	Tall cell	Sclerosing	Warthin-like					Others	Classic	Follicular	Tall cell	Sclerosing
Sedliarou et al. (2004) ²⁰	46	29/46 (63) ^a	16/46 (35)	-	-	-	-	1/46 (2)	13/46 (28) ^b	12/29 (41)	1/16 (6)	-	-	-	0/1 (0)
Kim et al. (2005) ¹⁹	60	60/60 (100)	-	-	-	-	-	-	31/60 (52)	31/60 (52)	-	-	-	-	-
Trovisco et al. (2005) ⁵⁴	20	14/20 (70)	6/20 (30)	-	-	-	-	-	6/20 (30)	6/14 (43)	0/6 (0)	-	-	-	-
Lin et al. (2008) ⁵⁵	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4/19 (21)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Min et al. (2008) ⁴	60	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	32/60 (53)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kwak et al. (2009) ¹³	339	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	213/339 (63)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lee et al. (2009) ²¹	64	NR	NR	4/64 (6)	NR	NR	NR	NR	24/64 (38)	NR	NR	2/4 (50)	NR	NR	NR
Nasr et al. (2009) ⁵⁶	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2/5 (40)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Basolo et al. (2010) ²²	581	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	232/581 (40) ^c	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lin et al. (2010) ²³	61	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21/61 (34)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Park et al. (2010) ³²	92	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	62/92 (67)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Jung et al. (2012) ⁵⁷	721	666/721 (92)	51/721 (7)	2/721 (<0.01)	-	2/721 (<0.01)	-	-	576/721 (80) ^d	539/666 (81)	34/51 (67)	2/2 (100)	-	1/2 (50)	-
Lee et al. (2012) ⁵⁸	275	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	223/275 (81)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marchetti et al. (2012) ²⁴	85	85/85 (100)	-	-	-	-	-	-	63/85 (74)	63/85 (74)	-	-	-	-	-
Niemeyer et al. (2012) ³⁴	51	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	28/51 (55)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhou et al. (2012) ²⁵	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	31/100 (31)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kurtulmus et al. (2012) ²⁶	64	53/64 (83)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	19/64 (30)	19/53 (36)	-	-	-	-	-
Bernstein et al. (2013) ¹⁶	53	26/53 (49)	-	27/53 (51)	-	-	-	-	45/53 (85)	20/26 (77)	-	25/27 (93)	-	-	-
Piana et al. (2013) ³¹	3	1/3 (33)	2/3 (67)	-	-	-	-	-	0/3 (0)	0/1 (0)	0/2 (0)	-	-	-	-
Rossi et al. (2013) ²⁷	50	24/50 (48)	15/50 (30)	11/50 (22)	-	-	-	-	35/50 (70)	21/24 (88)	3/15 (20)	11/11 (100)	-	-	-
Virik et al. (2013) ¹¹	129	61/129 (47)	14/129 (11)	11/129 (9)	3/129 (2)	10/129 (8) ^f	30/129 (23) ^e	10/129 (8) ^f	90/129 (70)	46/61 (75)	3/14 (21)	10/11 (90)	22/30 (73)	1/3 (33)	8/10 (80)
Zheng et al. (2013) ¹⁰	977	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	392/977 (40)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Choi et al. (2013) ¹⁴	101	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	72/101 (71)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mussazhanova et al. (2013) ²⁸	13	8/13 (62)	5/13 (38)	-	-	-	-	-	6/13 (46)	6/8 (75)	0/5 (0)	-	-	-	-
Park et al. (2014) ¹⁵	514	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	335/514 (65)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Walczyk et al. (2014) ²⁹	113	92/113 (81) ^g	12/113 (11)	-	-	9/113 (8) ^h	-	-	78/113 (69)	66/92 (71)	8/12 (67)	-	-	-	4/9 (44)
Yang et al. (2014) ³⁰	291	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	124/291 (43)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Total	4887	1119/1357 (82)	121/1095 (11)	55/1017 (5)	30/129 (23)	5/850 (0.6)	20/288 (7)	20/288 (7)	2757/4887 (56)	829/1119 (74)	49/121 (40)	50/55 (91)	22/30 (73)	2/5 (40)	12/20 (60)

Abbreviation: NR, not reported.

^a Includes papillary (n = 11), mixed (papillary/follicular) (n = 8) and mixed solid/trabecular structures (n = 10) subtypes.

^b In all cases, BRAF mutation is the BRAFT1796A transversion.

^c Three cases with BRAFV600E mutation included.

^d Three cases with rare BRAF mutations included.

^e Includes subcapsular sclerosing (n = 17) and occult sclerosing (n = 13) subtypes.

^f Includes oncocytic (n = 1) subtype and nine unclassified PTMCs.

^g Includes papillary (n = 91) and mixed (papillary/follicular) (n = 1).

^h Includes oxyphilic (n = 2) subtype and seven unclassified PTMCs.

The prevalence of the BRAFV600E mutation is reported to be as high as 80–100% in tall cell variants, but what we know about this PTMC subtype is not much.¹⁶ In a study from 2013, it was demonstrated for the first time that, despite the small size, these microcarcinomas are significantly associated with ETE and more advanced stage at presentation, and they are more frequently associated with multifocality, lymphovascular invasion, LNM and BRAFV600E mutation when compared to classic PTMC.¹⁶

Virk et al. concluded that PTMC has an idiosyncratic morphology in relation with BRAF mutation status.¹¹ Mutated microcarcinomas presented significantly higher prevalence of infiltrative tumor borders, presence of stromal desmoplasia, fibrosis and/or sclerosis, classic nuclear characteristics of papillary carcinoma and cystic change. Tumors harboring the mutation were also significantly associated with LNM particularly lateral cervical LNM, and ETE.

Niemeier et al. projected a risk-stratifying model for patients with PTMC.³⁴ A combined molecular-pathology (MP) score was proposed based on BRAF mutational status of the tumor more three histopathological features – multifocality/intraglandular tumor spread, tumor fibrosis and superficial tumor location in the gland. They offer a very simple score that can be helpful in the evaluation of cancer aggressiveness. The combined MP score allows to stratify tumors in one of three categories of probability of LNM or tumor recurrence (low risk: 0%, moderate-risk: 20%, and high-risk: 60%). This score proved to be better than either molecular or histopathologic evaluation alone.

The recent study done by Biase et al. tried to clarify the distribution of BRAFV600E and, by using a sample of 85 BRAF positives PTCs, it was able to identify three groups of tumors by the distribution of mutated cells: greater than 80% in 43.5%, 30–80% in 45.9%, and less than 30% in 10.6%.³⁵ The statistical association between PTMC and the tumor group featuring less than 30% BRAFV600E mutated cells highlights the possibility of considering PTMCs as an early stage of PTCs. There was a trend for larger tumors to have a higher proportion of BRAF mutated cells supporting the hypothesis that BRAF mutation promotes tumor growth and, in the cases with a higher proportion of mutated cells, BRAFV600E may be the founding genetic alteration.

Based on previous reports that BRAF mutation could be detected peripherally in the serum or blood of PTCs patients, Kwak et al. tried to establish if it is worth to detect the peripheral BRAFV600E mutation in order to use it as serum tumor marker.¹² For that, they obtained 94 serum samples from patients with PTC harboring BRAFV600E mutation in the tumor itself, of which 67 patients (71.3%) had PTMC. Unfortunately, they were incapable to identify peripheral BRAFV600E mutations with real time PCR. So, until now, even if we consider to use BRAF mutation to help on the management of PTMCs, we only have an invasive procedure such as FNAB to identify this genetic alteration.

We must emphasize a recently published meta-analysis by Li et al. performed in order to ascertain the relationship between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of PTMC.³⁶ Nineteen studies comprising 3437 patients were included and 47.48% of these patients had BRAFV600E mutation, with no significant difference according to patient gender or age. In comparison with the wild-type, BRAFV600E mutation was associated with tumor multifocality, ETE, LNM, and advanced stage of PTMC. So, the findings from this meta-analysis clearly demonstrate that PTMCs harboring BRAFV600E mutation have a greater tendency for increased aggressiveness. However, a subgroup analyses done according to the country of the study revealed that BRAFV600E mutation is not significantly correlated with aggressive clinicopathological behaviors of PTMC in patients from Korea, where the mutation is highly prevalent. Therefore, BRAF mutation may have relatively restricted prognostic value in areas where BRAFV600E mutation has an extremely high prevalence.

RET/PTC rearrangement

The RET/PTC rearrangement, the first genetic alteration assigned to PTC, also triggers MAPK pathway and was considered to have some prognostic value.³³ However, it has been reported that RET/PTC rearrangement, present in PTMC in up to 52% of the cases, is a finding that does not seem to be related to cancer aggressiveness.¹⁸ Nevertheless, the great prevalence of RET/PTC translocations reported in PTMCs suggests that the activation of this oncogene has a responsibility in a premature stage of PTMC.⁸

The results of the published studies on RET/PTC were summarized in a recent report.³³ Comparing the results in PTMC with those observed in PTC, no substantial differences were found in RET/PTC rearrangement prevalence. On the same report they concluded that this rearrangement, as we said, highly prevalent in PTMC, is rare in less-differentiated thyroid cancers. This is consistent with previous reports confirming the weakness of RET/PTC in contrast with other oncogenes, and could explain why most PTMCs do not grow, or even if they do, they do not evolve to poorly differentiated or undifferentiated carcinomas with a more hostile behavior, despite their ability of regional metastization. Tumors with RET/PTC rearrangement are more frequently, small, slow growing and predominantly with papillary architecture.

NAD(P)H and NRH polymorphisms

NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) and NRH Quinone Oxidoreductase 2 (NQO2) seem to protect against oxidative stress and its carcinogenic effect. Polymorphisms on these enzymes have been suggested as predictive factors for cancer susceptibility and development.³⁷

Lee et al. investigated the link between NQO1/NQO2 genotype and clinicopathological characteristics of PTMC, concluding that NQO1 and NQO2 polymorphisms are associated with aggressive phenotypes.³⁷ The homozygous genotype of the polymorphic variant of NQO2 could be a prognostic marker because of the significant relationship with an increased risk of LNM. Also, PTMC with polymorphic NQO1 frequently exhibited ETE when compared to PTMC NQO1 wild-type. It was also investigated the response of Nrf2, a marker against oxidative stress. PTMC harboring the polymorphic variants showed higher Nrf2 expression, signifying that the lack of normal NQO1 and NQO2 might cause strong oxidative reaction.

TERT mutation

Mutations in the promoter region of telomerase reverse transcriptase (**TERT**), which can lead to persistent telomere lengthening, are indicators of thyroid tumors aggressiveness being intensely associated with increased risk of recurrence and mortality.⁶

In a retrospective study, TERT mutations were associated with a high risk of disease specific mortality in patients with PTC compared with those without the mutation. In what concerns to PTMCs, no TERT mutations were described in tumors smaller than 1 cm.³⁸

In another study, with a very small series to allow a grounded conclusion, TERT mutations were observed in 8% of PTC and in 0% of PTMC cases.^{33,39}

Other molecular pathways in PTMC

p53. The p53 gene, which encodes a nuclear tumor suppressor protein, is involved in the cell cycle being capable of inhibiting cell proliferation and transformation.^{9,40} It has been described that p53 gene expression is an indicator of a worse prognosis raising the question of its importance in PTMC.⁴⁰

Recent findings demonstrated no association between p53 expression and poor prognostic in PTMC.⁹ Probably because they

are an early cancer, whereas p53 is usually a late genetic event usually associated with aggressive tumors and particularly to less differentiated/undifferentiated thyroid tumors.

In 2006, Corapcioglu et al. studied a total of 44 patients with PTMCs.⁴⁰ Of them, 29 had preparations viable to stain for p53 expression. They found p53 positivity in 34.5% and this was not significantly correlated with gender, age, LNM, multifocality, capsular invasion, histological type, tumor location or size.

In 2007, Lim et al. evaluated the histopathological and clinical characteristics of 217 Korean patients with PTMC and P53 immunohistochemical staining was performed for 87 specimens.⁹ The p53 expression was not associated with any known prognostic factors.

Also, in the three cases with fatal outcome, mentioned above, there were no evidences of p53 nuclear accumulation.³¹

A recent study tried to find out whether the expression of some molecules associated with the biological behavior of PTMC differed between patients with ETE and no ETE.⁴¹ In that context, immunohistochemical staining of p53 did not differ between either groups.

P27. Another tumor suppressor gene is p27, important in cell cycle regulation as an anti-cell cycle cyclin.^{8,32}

In 2008, Min et al. analyzed the p27 expression in relation to LNM.⁴ Loss of p27, associated with thyroid cancer and previously reported as a predictive factor for recurrence and LNM, was observed in 125 of 198 PTMCs (63%) without any association with LNM.^{4,32}

Other study, comparing PTC and PTMC, studied the expression of some molecular markers.³² The immunohistochemical analysis revealed no different expression pattern of p27 in relation to the tumor size.

COX-2, EGFR and ki-67. The enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), which is responsible for the formation of prostaglandins from arachidonic acid, is induced by several growth factors, cytokines and oncogenes.⁹ It is frequently expressed in PTC and in some reports is more frequent in PTMC than in PTC. It has been suggested that it might serve as a useful diagnostic as well as a prognostic molecular marker for PTC.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) has been reported as an independent prognostic factor for thyroid cancer.⁹ Also, its over-expression has been related to cancer recurrence. However, this has been shown mainly for PTC larger than 1 cm.^{9,41}

The ki-67 antigen is a marker of proliferative activity and seems to relate with worse clinical outcome.⁹ It was also reported that its expression increases significantly with age explaining the poorer prognosis in older patients.

In the same 2007 report from Lim, mentioned above, immunohistochemical staining of COX-2, EGFR and ki-67 for 87 specimens was performed.⁹

After evaluating the expression of those molecular markers they proved that the absence of EGFR expression was associated with ETE and LNM while the absence of COX-2 expression was correlated with bilaterality and multifocality. Moreover, ETE showed a trend of positive relation to the absence of EGFR expression, although not statistically significant. The ki-67 expression was very low, suggesting a slowly progressive disease and was not associated with recognized prognostic factors.

EGFR may still control the growth in small tumors explaining why higher EGFR expression was inversely correlated with ETE and LNM.⁹ Other study revealed no difference in the expression of EGFR pattern in relation to ETE.⁴¹

In a recent study, the expression of ki-67 was assessed in PTMCs tumors and LNMs.⁴² The ki-67 index was generally low in both primary PTMC and in the metastasis and was not associated significantly with clinicopathological characteristics. No difference was

found in ki-67 index at the invasive front compared to the center of the tumor.

S100A4. S100A4 is a member of the S100 family of calcium-binding proteins involved in tumor progression, metastasis and angiogenesis promotion.⁸ It has been shown to be a prognostic marker in various human cancers.^{4,8}

In a series of 198 PTMCs, S100A4, expressed in 69% of the cases predicted LNM.⁴ Moreover, expression of S100A4, particularly its strong expression in the invasive front of the tumors, was significantly and independently associated with lateral node metastasis and macrometastasis, suggesting that its overexpression is associated with invasion and nodal metastasization of PTMCs. Expression of S100A4 may be useful for prediction of metastatic potential of PTMCs.

Cyclin D1. Cyclin D1, which activates cyclin-dependent kinases, may participate in cancer progression, but we still are in face of inconclusive results.³² Overexpression of cyclin D1 on immunohistochemistry is strongly associated with LNM in PTMC.⁴³ However, similar results were observed in patients without LNM.^{18,43}

Through the immunohistochemical analysis of 35 cases of PTMC, Lantsov et al. found a significant association between cyclin D1 expression and tumor size and LNM. The level of cyclin D1 was significantly lower in PTMC < 5 mm than in PTMC > 5 mm or PTC. All PTMC cases with LNM were > 5 mm and 80% showed a high level of cyclin D1 overexpression. Thus, cyclin D1 may be up-regulated early in thyroid carcinogenesis promoting tumor growth and metastatic process.⁴⁴

Antonaci et al. evaluated cyclin D1 expression in 31 PTCs and 36 PTMCs.⁴⁵ Staining for cyclin D1 was observed in all PTCs and in 61.1% of PTMCs. Moreover, they showed that cyclin D1 overexpression is correlated with the expression of survivin, an anti-apoptotic protein that also intervenes in cell proliferation. Cyclin D1 and survivin over-expression are presumably early events, since a high percentage of PTMCs showed the same profile as PTCs. They also found cyclin D1 is over-expressed in LNM and emphasize that the higher expression of both cyclin D1 and survivin in tumor tissues than in normal tissues could be useful to detect single cell transformation in FNAB samples facilitating early diagnosis.

Also in the study by Min et al., in a cohort of 198 PTMCs, the expression of cyclin D1, with intense nuclear staining in 60%, predicted LNM.⁴ Cyclin D1 expression was significantly higher in the older age group and larger tumors and lower in follicular variants.

Londero et al. studied 131 PTMCs in order to evaluate if the expression of cyclin D1 could predict metastasization.⁴⁶ Forty-three of PTMCs (33%) had regional or distant metastases. Cyclin D1 median expression was significantly higher in patients with metastases in comparison to those without, indicating a correlation with tumor aggressiveness. Nonetheless, both groups showed wide variation in expression, which disqualify the marker as a discriminator for metastasis detection.

Park et al. found no differences between PTC larger than 1 cm and PTMC in cyclin D1 expression.³²

Immunohistochemical analysis for cyclin D1 was also performed in the three cases mentioned previously.³¹ Cyclin D1 was expressed in both primary PTMC and metastatic cells. Findings in these three cases suggests that cell cycle deregulation is relevant in the progression of PTMC and supports its potential as a marker to predict LNM.^{31,47}

Galectin-3. Overexpression of galectin-3 revealed to be a reliable marker for thyroid cancer. This molecule is involved in interactions between cells and between them and the extracellular matrix. Galectin-3 also controls cell growth, malignant transformation and metastatic process, allowing resistance to apoptosis.³²

Cvejić et al., in 2005, analyzed galectin-3 expression in 63 cases of PTMC, concluding that its presence in incidentally found microcarcinomas has no relation with tumor growth or aggressiveness.⁴⁸ Immunohistochemical reactivity was evident in 51 cases (80.9%). Only three cases involved LNM, and they were galectin-3 positive. The other 48 cases expressed galectin-3, without LNM, suggesting that galectin-3 expression, itself, has not a metastatic potential.

Other studies evaluated whether galectin-3 expression in PTMC could be a marker of LNM but the results showed no significant relation.¹⁸

In Londeros's study, it was also evaluated if galectin-3 could predict metastization but its expression showed no significant correlation with PTMC metastases.⁴⁶

A recent report from Kim⁴¹ showed no difference in the expression of galectin-3 between patients with and without ETE.

HMWK, CK-19 and HBME-1. High molecular weight keratin (HMWK) and cytokeratin-19 (CK-19) are useful markers for differentiating papillary carcinomas from benign lesions and are sensitive markers for PTCs.³² Hector Battifora mesothelial-1 (HBME-1) is helpful in the diagnosis of follicular cell-derived thyroid tumors.³² In 2010, Park et al. in a comparison between PTC and PTMC explored the expression of these three molecular markers.³² The immunohistochemical analysis exhibited no different expression pattern according to the tumor size suggesting that larger PTCs and PTMCs have similar molecular characteristics.

HGF and c-MET. The hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met pathway has been related with tumor invasion in various cancers and HGF and c-Met expression are low and rare in benign lesions when compared with their high levels in thyroid cancer.⁴⁹ Vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression is involved in cell proliferation, migration and survival and was found to be increased in thyroid metastasis when compared with the expression in primary lesions.

A recent report, from Koo et al., was the first that tried to evaluate the significance of HGF and c-Met as a predictive marker for subclinical LNM (SLNM) in PTMC.⁴⁹ They analyzed the association between HGF and c-Met expression and SLNM in 113 patients with clinically identified PTMCs. Positive immunohistochemical HGF and c-Met staining was found in 107 (95%) and 103 (91%) cases, respectively, and it was strongly correlated with SLNM. The *in vitro* studies that they performed demonstrated that HGF stimulation and constitutive c-Met activation increases the migration and invasiveness of cancer cells by rising VEGF-A expression.

Membrane mucins. Membrane mucins include a heterogeneous family of glycoproteins that are characteristic of epithelial cells and have a protective function, behaving like a barrier against infection and being responsible for lubricating epithelial cell surfaces. However, their protective function can be harnessed by neoplastic cells to defend them against immunological mechanisms. They may serve, as well, as cell surface receptors directing signals, conducting to responses such as differentiation, proliferation or apoptosis and, once again, cancer cells might use mucins to protect themselves from hostile environment and to adapt the local conditions during invasion.⁵⁰

MUC1 expression was also analyzed in Min's study and was detected in 96 cases (49%) and did not predict LNM, but was associated with larger tumor size.⁴

In 2011, Nam and colleagues evaluated the expression levels of MUC4 and MUC15 and their prognostic meaning in PTC.⁵⁰ They not only concluded that those mucins were overexpressed in PTC, but also observed that high MUC4 expression was significantly

correlated with small tumors and PTMC subtype, so MUC4 may have a relevant intervention in early oncogenesis.

Cell adhesion molecules. Kim et al. performed an oligonucleotide microarray analysis of PTMCs to disclose their gene expression profiles and to compare the results with those of PTCs.³ Most of the commonly up-regulated and down-regulated genes in PTMCs were functionally associated cell adhesion and cell-mediated immunity. In the comparative analysis of gene expression profiles of PTMCs and PTCs, no significant difference was found in a way that they cannot be distinguished by gene expression profiles.

Three others studies focused on the relationship of specific adhesion molecules, such as epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) and E-cadherin, and clinicopathological factors of PTMC.^{42,51,52}

Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) has an intracellular domain (Ep-ICD), a transmembrane domain and an extracellular domain (EpEx). EpCAM intervenes in a variety of cell processes including proliferation, adhesion, differentiation, cell cycle regulation and is involved in cancer signaling.

Kunavizarut et al., hypothesized that accumulation of Ep-ICD and loss of EpEx could be useful for distinguishing metastatic PTMC, since it was previously reported that Ep-ICD accumulation and loss of EpEx correlated with a worse prognosis in thyroid malignancy.⁵² Tissue samples from 36 patients were stained for Ep-ICD and EpEx by immunohistochemistry. Cytoplasmic and nuclear Ep-ICD expression and loss of membranous EpEx showed to be positively correlated with metastasis in PTMC patients. An index of aggressiveness, Ep-ICD subcellular localization index (ESLI), was defined as the sum of the immunohistochemistry scores for accumulation of Ep-ICD and loss of EpEx. ESLI was significantly associated with LNM in PTMC and therefore may be useful in identifying metastatic potential of these tumors.

The loss of E-cadherin occurs in the process of cancer cell transformation when they change their characteristics from an epithelial to a mesenchymal-like type.⁴² E-cadherin is frequently expressed in differentiated thyroid cancer and loss of its expression was reported to be an independent prognostic factor for these cancers.

Nakamura et al. evaluated 93 PTMCs patients and 57 LNM for E-cadherin expression.⁴² From these, 73 tumors (78.5%) and 49 LNM (86%) were immunohistochemically positive. In comparison to the center of the tumor, E-cadherin expression was significantly less common at the invasive front. Tumors that had lost E-cadherin expression at the invasive front frequently presented with LNM. Small tumors (≤ 5 mm) expressed E-cadherin significantly more frequently when compared with the larger ones. Observing that the tumors which lost E-cadherin expression at the invasive front, commonly presented with LNM suggests that, even in small PTMCs, the process of cancer cell dissemination has already begun.

Batistatou et al. examined the expression of dysadherin, an anti-cell-cell adhesion glycoprotein, in PTMC, to relate it with E-cadherin expression and find out the differences with PTC.⁵¹ A statistically significant difference in dysadherin and E-cadherin expression between PTC and PTMC and a negative correlation between E-cadherin and dysadherin expression were observed. E-cadherin expression was retained in about half of the PTMCs and was low in only 10% of them, whereas reduction of E-cadherin expression was significantly higher in PTCs. The indolent course of PTMC may be due, at least in part, to the absence of high dysadherin expression in consequence of the maintenance of the E-cadherin, which prevents tumor cells from separating easily from each other and metastasize. Increased dysadherin expression is, maybe, one of the mechanisms responsible for E-cadherin downregulation in thyroid papillary cancer.

Conclusion

The approach of PTMCs remains controversial due to discrepant natural history of these apparently benevolent small tumors. Hereupon, it is of great importance to distinguish between *nonincidental* PTMC – clinically recognized PTMC – and *incidental* PTMC – asymptomatic PTMC found after surgery or during US performed for other motives. These two groups appear to be biologically distinct. From one side we have indolent tumors with nearly no potential for progression and, in the other side, tumors with the predisposition for a more aggressive course with clinical features comparable to those of conventional PTC.

In addition to clinical and histopathological factors, biomarkers are urgently required to assist in identification of the minority of patients that belong to the aggressive group. Unfortunately, until now, there is no biological marker that defines prognosis with certainty.

Despite the results not being entirely consistent, BRAFV600E is associated, in most reports, with aggressive clinicopathological characteristics such as tumor size, male gender, LNM, ETE, advanced TNM stages, multifocality and bilaterality, being highly prevalent in the tall cell variant.

Nevertheless, one should look critically to those associations because, ultimately, we cannot forget how prevalent this mutation is in PTMCs and, by contrast, how low is the mortality associated to this malignancy.

It is not wrong if we say that BRAF status analysis can improve the diagnostic accuracy of preoperative thyroid lesions. As suggested by Xing, considering the prevalence of BRAF mutation in PTMC around 30%, it appears practicable to treat more aggressively (ex. total thyroidectomy vs lobectomy) the one-third of PTMC patients that are positive for BRAF mutation on a FNAB sample and might have a worse prognosis.¹⁷ The remaining cases, the ones negative for BRAF mutation, could be managed more conservatively, if no other factors indicated other approach.

In a recent review, the utility of BRAF testing in the management of PTC was equated; unfortunately, with regard to PTMCs, no conclusion was reached.⁵³ On the other side, the MP score proposed by Niemeier seems an interesting tool for patients with PTMC, although it is useless if we want to stratify risk before the surgical approach.

Singly, all genetic alterations, even BRAFV600E mutation, and biomarkers have, yet, little potential to overcome the barrier between the laboratory and the clinical practice. The RET/PTC rearrangement does not have value in predicting a poor outcome; on the contrary, NQO1 and NQO2 polymorphisms could be used as prognostic markers because of their relation with invasiveness. TERT mutation was not found in PTMCs. The tumor suppressor genes p53 and p27 are not helpful. The expression of COX-2 and EGFR may play a role in prognosis by their association with ETE, LNM, multifocality and bilaterality. S100A4 immunohistochemistry seems to be valuable for predicting metastatic potential. Cyclin D1 may predict LNM, but results are inconclusive. Galectin-3, HMWK, CK-19 and HBME-1 are not of great utility since their expression is similar in PTMCs and PTCs. HGF and c-MET expression were identified as significant factors for SLNM. From the existing data about membrane mucins we cannot achieve many conclusions. Cell adhesion molecules, especially EpCAM and E-cadherin, need to be studied in more detail in order to clarify their possible contribution in the metastatic process.

If a variety of molecular markers were evaluated many patients could be accordingly stratified for management. Thus, further studies are needed in order to try a combination of several markers for the purpose of increasing the probability of identifying the cases with more aggressive behavior and thus allow better and targeted treatment. Long-term randomized prospective studies are

required as well as more information in what concerns to molecular findings.

In regards to clinicopathological features with prognostic value, we should remember the dichotomy inherent to the age at diagnosis. Although older age at diagnosis has been recognized as an element suggesting worse prognostic, it has been shown by Ito et al. that young age is an independent predictor of PTMC progression.⁵⁹ Therefore, old patients with subclinical low-risk PTMC may be the best candidates for observation. Although PTMC in young patients may be more progressive than in older ones, it appears that surgery remains a viable option even after progression of subclinical PTMC to clinical disease, without compromising the outcome.

Several questions about the genetics events associated to PTMC remain unanswered. The main interrogations are the correlation between pathogenesis and clinical outcome as well as the best way to stratify clinically relevant subtypes of PTMC.

Determining a biological signature able to predict tumor aggressiveness would be a major discovery with enormous clinical relevance that, ultimately, could prevent unnecessary and aggressive treatment because of such a small tumor as a PTMC.

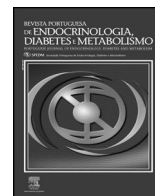
Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63:908–11.
- Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M. Cancer incidence in five continents, vol. IX. IARC Scientific Publications; 2007.
- Kim HY, Park WY, Lee KE, Park WS, Chung YS, Cho SJ, et al. Comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:452–7.
- Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park do J, Youn YK, et al. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Mod Pathol*. 2008;21:748–55.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006;295:2164–7.
- Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ*. 2014;348:g3045.
- Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*. 2013;347:f4706.
- Nucera C, Pontecorvi A. Clinical outcome, role of BRAF(V600E), and molecular pathways in papillary thyroid microcarcinoma: is it an indolent cancer or an early stage of papillary thyroid cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:33.
- Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2007;17:883–8.
- Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2266–73.
- Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation. *Mod Pathol*. 2013;26:62–70.
- Kwak JY, Jeong JJ, Kang SW, Park S, Choi JR, Park SJ, et al. Study of peripheral BRAF(V600E) mutation as a possible novel marker for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2013;35:1630–3.
- Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology*. 2009;253:854–60.
- Choi SY, Park H, Kang MK, Lee DK, Lee KD, Lee HS, et al. The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathological factors. *World J Surg Oncol*. 2013;11:291.
- Park AY, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Park YJ, Park CS, et al. Associations of the BRAFV600E mutation with sonographic features and clinicopathologic characteristics in a large population with conventional papillary thyroid carcinoma. *PLOS ONE*. 2014;9:e110868.
- Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic features with BRAF(V600E) mutational analysis. *Thyroid*. 2013;23:1525–31.
- Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:801–3.
- Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:659–73.

19. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:588–93.
20. Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, et al. The BRAF T1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int J Oncol*. 2004;25:1729–35.
21. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:240–5.
22. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4197–205.
23. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3294–300.
24. Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti CM, Lessi F, Tomei S, Naccarato AG, et al. Detection of the BRAF(V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis. *Thyroid*. 2012;22:292–8.
25. Zhou YL, Zhang W, Gao EL, Dai XX, Yang H, Zhang XH, et al. Preoperative BRAF mutation is predictive of occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:1267–72.
26. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydin O, et al. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine*. 2012;42:404–10.
27. Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Lombardi CP, Pontecorvi A, Vellone VG, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:291–7.
28. Mussazhanova Z, Matsuda K, Naruke Y, Mitsutake N, Stanojevic B, Rougounovitch T, et al. Significance of p53-binding protein 1 (53BP1) expression in thyroid papillary microcarcinoma: association with BRAFV600E mutation status. *Histopathology*. 2013;63:726–34.
29. Walczyk A, Kowalska A, Kowalik A, Sygut J, Wypioriewicz E, Chodurska R, et al. The BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:899–904.
30. Yang Y, Chen C, Chen Z, Jiang J, Chen Y, Jin L, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:282–8.
31. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol*. 2013;44:556–65.
32. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck*. 2010;32:38–45.
33. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simoes M. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic? *Int J Surg Pathol*. 2014;22:113–9.
34. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118:2069–77.
35. de Biase D, Cesari V, Visani M, Casadei GP, Cremonini N, Gandolfi G, et al. High-sensitivity BRAF mutation analysis: BRAF V600E is acquired early during tumor development but is heterogeneously distributed in a subset of papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1530–8.
36. Li F, Chen G, Sheng C, Gusdon AM, Huang Y, Lv Z, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:159–68.
37. Lee J, Kim KS, Lee MH, Kim YS, Lee MH, Lee SE, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and NRH:quinone oxidoreductase 2 polymorphisms in papillary thyroid microcarcinoma: correlation with phenotype. *Yonsei Med J*. 2013;54:1158–67.
38. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E754–65.
39. Vinagre J, Almeida A, Popolo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun*. 2013;4:2185.
40. Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal AR, et al. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. *J Transl Med*. 2006;4:28.
41. Kim WY, Kim HY, Son GS, Bae JW, Lee JB. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2014;10:50–5.
42. Nakamura M, Onoda N, Noda S, Kashiwagi S, Aomatsu N, Kurata K, et al. E-cadherin expression and cell proliferation in the primary tumor and metastatic lymph nodes of papillary thyroid microcarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:226–32.
43. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campaign N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2834–43.
44. Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005;47:248–56.
45. Antonaci A, Consorti F, Mardente S, Natalizi S, Giovannone G, Della Rocca C. Survivin and cyclin D1 are jointly expressed in thyroid papillary carcinoma and microcarcinoma. *Oncol Rep*. 2008;20:63–7.
46. Londero SC, Godballe C, Krogdahl A, Bastholt L, Specht L, Sorensen CH, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: is the immunohistochemical expression of cyclin D1 or galectin-3 in primary tumour an indicator of metastatic disease? *Acta Oncol*. 2008;47:451–7.
47. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma associated with metastasis and fatal outcome: is the microcarcinoma an incidental finding? – reply. *Hum Pathol*. 2013;44:1962–3.
48. Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Krgovic K, et al. Galectin-3 expression in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Histopathology*. 2005;47:209–14.
49. Koo BS, Kim JM, Seo ST, Yoon YH, Kwon KR, Kim SH, et al. Upregulation of HGF and c-MET is associated with subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2310–7.
50. Nam KH, Noh TW, Chung SH, Lee SH, Lee MK, Hong SW, et al. Expression of the membrane mucins MUC4 and MUC15, potential markers of malignancy and prognosis, in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:745–50.
51. Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Vagianos C, Hirohashi S, Agnantis NJ, et al. Differential expression of dysadherin in papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: correlation with E-cadherin. *Endocr Pathol*. 2008;19:197–202.
52. Kunavisarut T, Kak I, Macmillan C, Ralhan R, Walfish PG. Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:523.
53. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. *Oncologist*. 2010;15:1285–93.
54. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch*. 2005;446:589–95.
55. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Mol Endocrinol*. 2008;41:195–203.
56. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL. Absence of the BRAF mutation in HBME1+ and CK19+ atypical cell clusters in Hashimoto thyroiditis: supportive evidence against preneoplastic change. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:906–12.
57. Jung CK, Im SY, Kang YJ, Lee H, Jung ES, Kang CS, et al. Mutational patterns and novel mutations of the BRAF gene in a large cohort of Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:791–7.
58. Lee ST, Kim SW, Ki CS, Jang JH, Shin JH, Oh YL, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: a comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation-prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2299–306.
59. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24:27–34.



Revisão

Osteoporose em 12 questões



Ana Saavedra^{a,b,*}, Paula Freitas^{a,b}, Daniel Carvalho-Braga^a e Davide Carvalho^{a,b}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de S. João E.P.E., Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de abril de 2015

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 8 de abril de 2016

Palavras-chave:

Osteoporose

Densidade mineral óssea

Absorciometria radiológica de energia dupla

Fracture Risk Assessment Tool

Bisfosfonatos

R E S U M O

Introdução: A osteoporose é a doença metabólica do osso mais frequente, afetando sobretudo mulheres pós-menopausa e homens idosos.

Objetivo: Responder a 12 questões referentes ao diagnóstico e tratamento da osteoporose.

Métodos: Pesquisa bibliográfica na base de dados Medline. Revistas às referências bibliográficas dos artigos selecionados e pesquisadas para inclusão as de maior relevo.

Conclusões: 1 - O que é? Caracteriza-se por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, com aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas. 2 - Qual é a clínica? Clinicamente silenciosa até à ocorrência de fraturas. 3 - Quais os fatores de risco? O principal fator é uma densidade mineral óssea baixa (avaliada por absorciometria radiológica de energia dupla [DXA]), mas outros contribuem para o risco total de fratura. 4 - Quais as causas secundárias? Doenças metabólicas, endocrinológicas, gastrointestinais, do tecido conjuntivo ou fármacos. São mais comuns em mulheres pré-menopausa e homens. 5 - Quem rastrear? Devem ser avaliados quanto à presença de fatores de risco todos os indivíduos com mais de 50 anos. 6 - Como rastrear? Identificar fatores de risco clínicos que impliquem realização de DXA. 7 - Com que periodicidade repetir DXA? Varia com o resultado do teste prévio e probabilidade de perda óssea. 8 - Como avaliar? Avaliar todos os doentes clínica e laboratorialmente para excluir causas secundárias e selecionar o tratamento mais adequado. Alguns podem necessitar de exames específicos. 9 - Quem tratar? O tratamento está indicado conforme o risco de fratura (calculado através da ferramenta FRAX®). 10 - Como tratar? Estão indicadas medidas de prevenção primária, a iniciar na infância. Diversos fármacos têm demonstrado eficácia, sendo abordadas as indicações para cada um. 11 - Quanto tempo tratar? Permanece incerta a duração ótima, sugerindo-se o conceito de "drug holiday". 12 - Como monitorizar? Realizar DXA 1-2 anos após o início do tratamento. Biomarcadores ósseos, apesar de promissores, ainda não estão recomendados.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Osteoporosis in 12 questions

A B S T R A C T

Introduction: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease, affecting mainly postmenopausal women and older men.

Aim: Answer to 12 key questions regarding osteoporosis diagnosis and treatment.

Methods: Literature search in Medline database. References of the selected articles were revised and the most relevant articles were also included.

Conclusions: 1 - What is osteoporosis? It is characterized by low bone mass and deterioration of micro-architecture, with increased bone fragility and risk of fractures. 2 - What are the clinical manifestations? It is clinically silent until fracture occurs. 3 - What are the risk factors? The main factor is low bone mineral density (assessed by dual energy X-ray absorptiometry - DXA), but others contribute to the overall risk of fracture. 4 - What are the secondary causes? Metabolic, endocrine, gastrointestinal, connective tissue diseases or drugs. They are more common in premenopausal women and men. 5 - Who should

Keywords:

Osteoporosis

Bone mineral density

Dual-energy x-ray absorptiometry

Fracture Risk Assessment Tool

Bisphosphonates

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: amgsaavedra@gmail.com (A. Saavedra).

be screened? All individuals over 50 years should be evaluated for the presence of clinical risk factors. 6 - How to screen? By identification of risk factors that suggest performing DXA. 7 - How frequently should DXA be repeated? It varies with the result of the previous test and the probability of bone loss. 8 - How to evaluate osteoporotic patients? Evaluate all patients clinically and perform exams to exclude secondary causes and select the most appropriate pharmacological treatment. Some may require specific tests. 9 - Who should be treated? The treatment is indicated according to the risk of fracture (calculated by FRAX® tool). 10 - How to treat? Primary prevention measures are recommended since childhood. Several drugs have demonstrated efficacy, being addressed the indications to each of them. 11 - How long to treat? The optimal duration remains uncertain, being suggested the concept of “drug holiday”. 12 - How to monitor? Perform DXA 1 to 2 years after starting treatment. Bone biomarkers, although promising, are not recommended.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A osteoporose (OP) – uma doença caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitatura do tecido ósseo, aumento da fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas – é a doença metabólica do osso mais frequente, constituindo um problema de saúde global¹. Em 2000, o NIH definiu conceptualmente OP como doença esquelética caracterizada por compromisso da resistência óssea, predispondo para um maior risco de fratura². Sendo uma doença que afeta sobretudo mulheres pós-menopausa e homens idosos, e tendo em conta o envelhecimento da população, espera-se que o número de doentes com OP venha a aumentar nos próximos anos. Neste artigo, procura-se rever de uma forma sucinta os principais aspetos relativos ao diagnóstico e tratamento da OP, respondendo, para isso, a 12 questões fundamentais na prática clínica.

Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica, foi efetuada pesquisa na base de dados de literatura internacional Medline de artigos publicados em inglês e português, sob o termo Mesh «osteoporose». Os artigos foram selecionados inicialmente pela leitura do título e resumo. Dos artigos selecionados para inclusão, foram ainda revistas manualmente as referências bibliográficas e também incluídas as de maior relevância. Foram também utilizadas as principais recomendações europeias e americanas sobre OP. As normas de orientação clínica publicadas pela Direção Geral de Saúde foram igualmente consultadas, sendo referenciadas ao longo do artigo. Assim, na realização desta revisão, foram incluídas 40 publicações em inglês e 3 publicações em português.

O que é a osteoporose?

O esqueleto está em constante renovação ao longo da vida. Durante a infância e a adolescência ocorrem alterações no tamanho, forma e composição dos ossos, seguido de um período de consolidação até se atingir o pico de massa óssea, geralmente por volta da 3ª década de vida. Após isto, torna-se dominante o processo de remodelação óssea, no qual há reabsorção de osso antigo e deposição de osso novo. Este processo é mediado por osteoblastos e por osteoclastos e regulado por várias hormonas sistémicas, assim como por reguladores locais (o RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – e a osteoprotegerina). Os osteoblastos e células estromais por ação de hormonas sistémicas, fatores de crescimento e citocinas produzem o RANKL que, ao ligar-se ao seu recetor, promove a osteoclastogénese e estimula a reabsorção óssea. Por outro lado, os osteoblastos e células estromais produzem osteoprotegerina, a qual, sendo um recetor armadilha, impede

a ligação do RANKL ao seu recetor, impedindo a formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos e favorecendo a formação óssea. O predomínio de um destes reguladores em relação ao outro determina qual o processo predominante – formação ou reabsorção³.

Além dos osteoclastos e osteoblastos, um terceiro tipo de célula está envolvido neste processo de remodelação óssea – osteócitos, os quais são osteoblastos com diferenciação final. De facto, o seu papel permaneceu desconhecido durante muito tempo e foi possivelmente subestimado⁴. Atualmente sabe-se que são importantes coordenadores do processo de remodelação óssea. Estão localizados em lacunas na matriz óssea e apresentam extensões citoplasmáticas, que permitem a comunicação entre si e com células da superfície óssea (osteoblastos e osteoclastos) – sistema lacuno-canalicular. Formam uma rede de células com capacidade de detetar pressões mecânicas e emitir sinais específicos (modulando a expressão e secreção de várias moléculas como insulín-like growth factor [IGF] – I e II, osteocalcina, esclerostina, c-fos, prostaglandinas, prostanóides e óxido nítrico) para as células na superfície óssea. Além disso, os osteócitos parecem ser igualmente importantes durante a sua apoptose. No osso podem ocorrer microfissuras, que criam interrupções do sistema lacuno-canalicular. Verifica-se um aumento da expressão de moléculas pró-apoptóticas nos osteócitos nas imediações das microfissuras, comparativamente com os osteócitos afastados. O osteócito em apoptose pode emitir uma mensagem sinalizadora, transmitida pelo sistema lacuno-canalicular, para as células da superfície óssea e células progenitoras, estimulando o ciclo de reabsorção/formação ósseas. Pensa-se que as zonas formadas por osso «antigo», altamente mineralizadas, sejam mais sujeitas a microfissuras e que, desta forma, o processo de remodelação desencadeado pelos osteócitos possibilite o desaparecimento das microfissuras que enfraquecem o osso e a substituição por osso novo com propriedades mais favoráveis. A apoptose dos osteócitos em torno de microfissuras funciona como um sinalizador para os osteoclastos, promovendo o início da reabsorção óssea. Uma explicação alternativa baseia-se na possibilidade de osteócitos vivos atuarem como inibidores da reabsorção pelos osteoclastos através da expressão de osteoprotegerina e outros inibidores dos osteoclastos. Pode ocorrer ainda ativação direta do processo de remodelação, resultante da expressão do RANKL pelos osteócitos. Os osteócitos desempenham ainda um papel major na homeostasia do fósforo, importante para a mineralização óssea, pela secreção de fatores como o fibroblast growth factor (FGF) 23⁴.

No adulto, a existência de diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e fragilidade esquelética pode ser resultante de um baixo pico de massa óssea, de uma perda óssea excessiva ou ambos³. Ocorre perda óssea excessiva quando há um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas, o que se verifica sobretudo em associação com a menopausa e o envelhecimento⁵. Nos

3-5 anos que precedem o último catamênio, a taxa de remodelação óssea acelera, uma vez que as alterações hormonais estimulam a produção de RANKL, voltando a desacelerar 3-5 anos depois. Com esta taxa acelerada, o equilíbrio ósseo é perturbado e, em média, ocorre uma perda óssea de cerca de 1% por ano³. No caso da perda óssea associada ao envelhecimento, embora envolva o mesmo desequilíbrio a nível das unidades de remodelação óssea, o processo iniciador não é tão claro. Tem início por volta da 6ª década de vida e processa-se a uma taxa mais lenta (cerca de 0,5% por ano)³.

Qual é a clínica da osteoporose?

A OP é uma doença silenciosa até ser complicada pela ocorrência de fraturas, as quais ocorrem quando o osso enfraquecido é sobrecarregado por traumatismos de baixo impacto, como quedas da própria altura (fraturas de fragilidade nos ossos longos) ou durante certas atividades da vida diária sem queda ou lesão específica, como no caso de fraturas de compressão vertebral^{3,5}. Neste último caso, uma perda significativa de estatura (história de perda de estatura superior a 4 cm nas mulheres ou superior a 6 cm nos homens; perda prospectiva de 2 cm nas mulheres ou 3 cm nos homens), o desenvolvimento progressivo de cifose, ou de dor aguda sugestiva de fratura compressiva, deve levar a uma avaliação imagiológica da coluna vertebral^{3,6}. As fraturas osteoporóticas podem ocorrer em qualquer local do esqueleto, mas mais frequentemente atingem as vértebras, o fémur proximal e o antebraço distal⁵. As fraturas do úmero proximal também podem ser englobadas neste grupo, dado que a probabilidade de um doente com OP ter uma fratura a este nível é 7 vezes superior quando comparado com indivíduos sem OP⁷. Quando avaliado por género, verifica-se que no sexo feminino as fraturas a nível do antebraço distal são as mais frequentes (24% antebraço, 21% anca, 16% vértebras, 10% úmero, 29% outras), enquanto no sexo masculino as fraturas vertebrais são o tipo mais frequente (16% vértebras, 14% anca, 10% antebraço, 5% úmero, 55% outras)⁸.

O risco de desenvolver uma fratura osteoporótica ao longo da vida varia entre 30-40%, sendo muito próximo do risco de desenvolver doença coronária⁹. Em alguns casos, pode haver recuperação completa mas, na maioria das vezes, a recuperação é lenta e incompleta, deixando sequelas como dor crónica e deformidade, que condicionam limitação funcional e incapacidade^{3,5}. As fraturas da anca são aquelas que causam maior morbidade e mortalidade. Cerca de 50% dos doentes que deambulavam não são capazes de o fazer um ano após a fratura^{3,9,10}. Em homens e mulheres idosos, a taxa de mortalidade global está aumentada cerca de 5-8 vezes durante os primeiros 3 meses após fratura da anca, persistindo o risco de mortalidade mais precoce associado à fratura aumentado por 5-10 anos, embora tendendo a diminuir gradualmente com o tempo^{11,12}.

As fraturas vertebrais são o tipo mais frequente e a sua ocorrência indica sempre um alto risco para futuras fraturas^{3,13}. Como tal, os doentes com fraturas vertebrais frequentemente apresentam fraturas recorrentes, aumentando a incapacidade à medida que aumenta o número de fraturas¹¹. Além das complicações já referidas para as fraturas osteoporóticas em geral, a ocorrência de múltiplas fraturas vertebrais torácicas pode resultar em doença pulmonar restritiva, assim como múltiplas fraturas lombares podem alterar a anatomia abdominal, levando a obstipação, dor abdominal e saciedade precoce⁵. Também se associam a aumento da mortalidade, a qual aumenta com o tempo após o diagnóstico de fratura^{3,12}. No caso das fraturas do punho, embora associadas também a dor e perda da função durante a fase aguda, podendo interferir igualmente em atividades diárias específicas, geralmente a recuperação é completa^{5,11}.

Quais são os fatores de risco?

Densidade mineral óssea baixa

Por definição, a OP é uma doença esquelética caracterizada por um compromisso da resistência óssea, a qual reflete a integração de 2 propriedades: a densidade e a qualidade ósseas. Atualmente, ainda não existem métodos clínicos disponíveis para avaliar a qualidade óssea, pelo que a medição da DMO constitui a técnica primária para o diagnóstico de OP pré-fratura, para a monitorização do tratamento e para a previsão quanto ao risco de futuras fraturas^{3,11}. No entanto, a ocorrência de uma fratura de fragilidade é suficiente para fazer um diagnóstico clínico de OP, independentemente do valor da DMO³.

Atualmente existem disponíveis várias técnicas para determinar a DMO, sendo a absorciometria radiológica de energia dupla (DXA) considerada a técnica padrão^{5,11}. A DXA utiliza uma quantidade de radiação muito inferior à utilizada numa radiografia convencional e é bastante versátil, permitindo avaliar vários locais esqueléticos. No entanto, são usados para o diagnóstico e classificação os valores da coluna lombar e do fémur proximal (DXA central), uma vez que estes são locais onde há uma maior proporção de osso trabecular e onde, conseqüentemente, a perda óssea é mais rápida¹³. Os resultados são apresentados em valores absolutos (em g/cm²) e através de 2 pontuações (*scores*), que representam desvios-padrão (DP) em relação a um valor médio de DMO: *T-score*, que compara a DMO individual com o valor médio de indivíduos jovens normais; *Z-score*, que compara a DMO individual com a DMO esperada para a idade e para o sexo⁶.

Com base no *T-score*, um grupo de peritos da OMS estabeleceu uma definição operacional de OP (tabela 1). Estes critérios definidos com base no *T-score* aplicam-se a mulheres pós-menopausa e homens com ≥ 50 anos. No caso das mulheres pré-menopausa e homens com < 50 anos, a International Society for Clinical Densitometry recomenda a utilização do *Z-score* (considerando DMO inferior à esperada para a idade e género quando inferior a $-2,0$ DP)⁶. Por cada DP que diminui na DMO ajustada para a idade e género, o risco total de fratura aumenta em cerca de 1,5-3 vezes¹¹. A DMO da anca é aquela que melhor prevê o risco de fratura da anca, mas uma DMO diminuída em qualquer ponto do esqueleto prediz fratura potencial não só naquele sítio como em qualquer outro local³. No entanto, a utilização da DXA apresenta algumas limitações: a presença de osteomalacia pode subestimar a matriz óssea total devido a uma diminuição na mineralização óssea; por outro lado, a presença de osteófitos da osteoartrite ou osteoartrite, situações comuns nos idosos, contribuem para a densidade medida, mas não necessariamente para a resistência esquelética, interferindo assim nos resultados obtidos¹¹.

Embora a DXA seja considerada a técnica padrão para o diagnóstico de OP, a maioria dos indivíduos em que ocorre uma fratura de fragilidade apresentam valores de DMO acima do limiar de OP (DMO baixa ou normal), implicando a existência de outros fatores interferentes no risco de fratura^{9,14,15}. Várias outras características esqueléticas, como a geometria óssea, microarquitatura, mineralização, *remodelling* e microdano ósseo, influenciam a resistência óssea e são, no global, designados por qualidade óssea.

Tabela 1

Definição operacional segundo a OMS

<i>T-score</i>	Classificação
≥ -1 DP	Normal
$-2,5$ DP a -1 DP	Baixa densidade mineral óssea
$\leq -2,5$ DP	Osteoporose
$\leq -2,5$ DP + fratura de fragilidade	Osteoporose grave

Adaptado de National Osteoporosis Foundation⁵.

No entanto, a avaliação clínica da qualidade óssea não está tão facilmente acessível quanto a avaliação da DMO. No caso da microarquitetura óssea e *remodelling*, podem ser avaliadas por biópsia óssea, através de histomorfometria e tomografia microcomputorizada. No entanto, para tal é necessária a realização de biópsia da crista ilíaca, que é um procedimento invasivo e de acessibilidade limitada, sendo atualmente usado primariamente como método de investigação. Como alternativa, várias modalidades imagiológicas têm demonstrado ser capazes de medir a geometria, microarquitetura e resistência ósseas (tomografia computadorizada quantitativa, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, ressonância magnética de alta resolução). No entanto, comparativamente com a DXA, estas técnicas têm custo elevado e acesso limitado, além de exporem os indivíduos a maiores quantidades de radiação ionizante¹⁵.

Numa tentativa de incorporar na prática clínica uma tecnologia não-invasiva e de fácil acesso, que permitisse melhorar a predição do risco de fratura, foi desenvolvido o *trabecular bone score* (TBS), que é um índice de textura derivado da imagem de DXA da coluna lombar e que avalia variações nos níveis de cinzento (pixels) da imagem a duas dimensões (2D), fornecendo assim um índice indireto da microarquitetura trabecular. Deste modo, uma estrutura trabecular densa produzirá uma imagem 2D com grande número de variações de pequena amplitude no valor-pixel, associando-se a um valor TBS alto, enquanto a projeção 2D de uma arquitetura óssea deteriorada produz uma imagem com um baixo número de variações de valor-pixel de grande amplitude, associando-se a um baixo TBS. Os resultados deste índice (expresso sem unidade) são fornecidos para cada vértebra e também para a coluna lombar total (L1-L4), podendo as vértebras anormais (fraturadas ou com osteoartrite) ser excluídas da análise, à semelhança do que é feito com a medição da DMO¹⁵.

Apesar de não ser uma medida direta da microarquitetura trabecular, o TBS poderá melhorar a predição do risco de fratura atendendo às correlações encontradas em estudos *ex-vivo* com medidas de microarquitetura trabecular (densidade de conectividade, número de trabéculas e separação entre trabéculas). Estudos em mulheres pós-menopausa e homens idosos têm demonstrado, consistentemente, que um baixo TBS se associa a um aumento do número de fraturas prevalentes e incidentes. De um modo geral, a diminuição de um DP no TBS confere um aumento de 20-50% no risco de fratura vertebral, anca e fratura de fragilidade total em mulheres pós-menopausa e confere um aumento de 30-40% no risco de fratura da anca e fraturas osteoporóticas major em homens idosos¹⁵. Em alguns dos estudos, esta associação entre TBS e risco de fratura foi independente da DMO determinada por DXA central e de fatores de risco clínicos, suportando o uso do TBS para avaliar o risco de fratura vertebral, anca e osteoporótica major em mulheres pós-menopausa e para avaliar o risco de fratura da anca e fratura osteoporótica major em homens com mais de 50 anos^{6,15}.

O seu uso em mulheres pré-menopausa ou homens com menos de 50 anos não pode para já ser recomendado por falta de estudos publicados¹⁵.

Atendendo à influência dos tecidos moles abdominais sobre a região de interesse para avaliação do TBS, este não deve ser determinado em indivíduos com índice de massa corporal inferior a 15 kg/m² ou superior a 37 kg/m²¹⁵.

Começa a ser também possível avaliar o processo de remodelação óssea através do doseamento de biomarcadores (BMO) séricos, que são resultantes do metabolismo ósseo². Constituem uma forma dinâmica de avaliação da atividade esquelética e incluem: fosfatase alcalina óssea e osteocalcina (índices de formação óssea); piridinolinas e deoxipiridinolinas urinárias, e telopeptídeo do colagénio tipo I séricos e urinários (índices de reabsorção óssea)^{2,16,17}. Refletem mudanças na remodelação óssea que ocorrem num intervalo de tempo relativamente curto (vários dias a meses), antes que seja possível detetar alterações na DMO². No entanto, embora avaliem o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea e estejam geralmente inversamente relacionados com a DMO, as correlações não são suficientemente fortes, sendo influenciadas por vários fatores: biológicos não modificáveis (idade, sexo, etnia, fratura em cicatrização, função hepática e renal e outras doenças associadas); fatores relacionados com alimentação, exercício, ritmo circadiano e variações sazonais; e fatores inerentes à própria técnica^{16,17}. Assim, tendo em conta a alta variabilidade, a baixa capacidade preditiva para o doente individual e a falta de limiares para a tomada de decisões clínicas, por enquanto não está recomendada a sua utilização na prática clínica^{3,11}.

Fatores de risco clínico

Embora a determinação da DMO seja a técnica padrão para identificar os indivíduos com OP, como já referido não é suficiente para a determinação do risco total de fratura³. Além dos aspetos da DMO e da qualidade óssea, fatores de risco clínicos aumentam o risco de fratura¹⁵. De facto, um grande número de outros fatores de risco clínicos tem sido identificado através de estudos epidemiológicos, os quais podem ser reconhecidos durante a avaliação clínica, facilitando a identificação dos indivíduos em risco (tabela 2)^{11,12,18}. Estes fatores de risco podem influenciar diretamente a DMO ou aumentar o risco de fratura de forma independente. Os fatores que interferem com a DMO são na sua maioria genéticos, no entanto, fatores relacionados com o estilo de vida não devem ser subestimados. Inatividade física e dieta com um aporte insuficiente de cálcio, fósforo e vitamina D comprometem a formação e mineralização ósseas, assim como aumentam a reabsorção óssea. Em indivíduos com um consumo inadequado destes nutrientes, a massa óssea e a força diminuem, aumentando o risco de fratura, assim como diminui a massa e força musculares, comprometendo a função neuromuscular e o equilíbrio, levando a um aumento

Tabela 2
Fatores de risco clínicos

Fatores de risco major	Fatores de risco minor
Idade > 65 anos	Artrite reumatoide
Fratura vertebral (compressão)	História de hipertireoidismo clínico
Fratura de fragilidade após os 40 anos de idade	Tratamento crónico com anticonvulsivantes
História familiar de fratura osteoporótica	Baixo consumo de cálcio
Corticoterapia sistémica com > 3 meses de duração	Tabagismo
Síndromes de má absorção	Consumo excessivo de álcool
Hiperparatiroidismo primário	Consumo excessivo de caféina
Propensão para quedas	Peso < 57 kg
Osteopenia no raio-x	Perda ponderal superior a 10% aos 25 anos de idade
Hipogonadismo	Tratamento crónico com heparina
Menopausa precoce (antes dos 45 anos)	

Adaptado de Kanis¹⁸.

do risco de quedas¹⁹. Estão particularmente em risco para défice de cálcio indivíduos com síndromes de má absorção intestinal, sob corticosteroides ou anticonvulsivantes, com diminuição da secreção ácida gástrica (pós-bypass gástrico, anemia perniciosa, uso de inibidores da bomba de protões) e doença renal crónica. Os indivíduos alectuados/diminuição da mobilidade, com síndromes de má absorção intestinal e sob corticosteroides ou anticonvulsivantes estão em maior risco para défice de vitamina D³. Outros fatores parecem influenciar o risco de fratura de forma independente do valor da DMO. Por exemplo, a idade é um fator de risco independente da DMO, uma vez que para um mesmo valor de *T-score* o risco de fratura é muito superior num indivíduo mais idoso^{11,16}. Além disso, fatores relacionados com a predisposição para quedas e o próprio mecanismo da queda também influenciam o risco de fratura^{2,18}. Assim, a identificação dos indivíduos em risco através da determinação de fatores clínicos é crucial numa estratégia “procura de casos”, permitindo uma melhor avaliação do risco de fratura e uma utilização mais adequada da DXA^{9,11}.

Quais as causas secundárias de osteoporose?

Além da perda de massa óssea associada à menopausa ou ao envelhecimento (OP primária tipo I e tipo II), esta pode ocorrer devido a uma variedade de doenças crónicas ou medicações que afetam negativamente o metabolismo ósseo (OP secundária)^{13,20}. As causas mais comuns (tabela 3) parecem variar de acordo com as características demográficas. No sexo masculino, em 30-60% dos casos de OP há uma causa secundária identificável, sendo as mais comuns o hipogonadismo, os glicocorticoides e o alcoolismo.

Tabela 3
Causas secundárias de OP

<i>Endócrinas ou metabólicas</i>	Acromeglia, diabetes mellitus, deficiência de GH, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, hipofosfatemia, porfíria, gravidez
<i>Nutricionais ou gastrointestinais</i>	Alcoolismo, anorexia nervosa, deficiência de cálcio e de vit. D, doença hepática crónica, síndromes de má absorção (incluindo doença celíaca, doença Crohn, resseção gástrica ou bypass), nutrição parentérica total
<i>Fármacos</i>	Glicocorticoides, inibidor da bomba de protões, anticoagulantes (heparina, varfarina), anticonvulsivantes, antiepilépticos, acetato medroxiprogesterona, inibidores selectivos da recaptção da serotonina, agonistas do GnRH, glitazonas, hormonas tiroideias em doses suprafsiológicas, excesso de vit. A, inibidores da aromatase, terapêutica de privação de androgénios, imunossuppressores, quimioterapia, lítio
<i>Distúrbios do metabolismo do colagénio</i>	S. Ehlers-Danlos, homocistinúria devido a deficiência de cistationina, S. Marfan, osteogenese imperfecta
<i>Outros</i>	SIDA/VIH, espondilite anquilosante, DPCO, doença Gaucher, hemofilia, hipercaleiúria, imobilização, depressão maior, mieloma e algumas neoplasias, transplante de órgãos, insuficiência renal crónica, acidose tubular renal, artrite reumatoide, mastocitose sistémica, talassemia

Adaptado de AACE Osteoporosis Task Force³.

Tabela 4
Indicações para realização de DXA (segundo NOF)

Mulheres com ≥ 65 anos e homens com ≥ 70 anos, independentemente da presença/ausência de fatores de risco clínicos
Mulheres pós-menopausa com < 65 anos, mulheres perimenopausa e homens entre os 50-69 anos que tenham fatores de risco para fratura
Adultos com doença/sob terapêutica associada a baixa massa ou perda óssea
Adultos com fratura após os 50 anos

Adaptado de National Osteoporosis Foundation⁵.

Nas mulheres na perimenopausa, 50% dos casos estão associados a causas secundárias, sendo as mais comuns o hipogonadismo, a tireotoxicose e os anticonvulsivantes. No caso das mulheres pós-menopausa, a prevalência das causas secundárias é muito menor². Como pode haver sobreposição entre formas primárias e secundárias, a sua presença deve ser sempre considerada, particularmente porque muitas das causas secundárias têm tratamentos específicos²¹.

Quem rastrear?

Embora a perda óssea seja assintomática, a OP pode ser diagnosticada e tratada antes de ocorrer uma fratura. Durante esta fase assintomática, o diagnóstico baseia-se na determinação da DMO. No entanto, só deve ser considerada a sua realização quando se considera que esta possa auxiliar na tomada de decisão quanto à necessidade de iniciar tratamento farmacológico². Deste modo, todas as mulheres e homens com mais de 50 anos devem ser avaliados clinicamente para determinar a presença de fatores de risco para OP, de modo a decidir quanto à necessidade de avaliar a DMO por DXA^{3,5}.

Como rastrear?

Os indivíduos com um ou mais fatores de risco clínicos deverão ser submetidos a uma determinação da DMO com DXA^{3,11}. Segundo a NOF, a realização de DXA está indicada em mulheres com idade ≥ 65 anos e homens com idade ≥ 70 anos. Nas mulheres pós-menopausa com menos de 65 anos, mulheres perimenopausa e homens entre os 50-69 anos, a realização de DXA está indicada quando estão presentes fatores de risco para fratura (um fator de risco major ou 2 fatores de risco minor). Está ainda indicada a sua realização para rastreio em adultos com doença/sob terapêutica associadas a baixa massa ou perda óssea (tabela 4)^{5,22}. Estas são também as recomendações apontadas pela Direção Geral da Saúde²². A realização de DXA está também indicada em adultos com fratura de fragilidade. Nestes casos, uma vez que já há um diagnóstico clínico de OP, a determinação do valor da DMO destina-se sobretudo à obtenção de um valor basal para posterior monitorização^{3,5}.

Com que periodicidade determinar a densidade mineral óssea?

Após uma primeira avaliação dentro da normalidade, a frequência da reavaliação da DMO depende dos resultados do teste inicial e da probabilidade de perda óssea clinicamente significativa³. Se o *T-score* na primeira avaliação for muito acima do limite inferior do normal, a DXA pode ser repetida em 5-10 anos, uma vez que a probabilidade de transição para valores compatíveis com OP é baixa^{3,23}. Se o *T-score* estiver no limite inferior do normal, a DXA deverá ser repetida em 3-5 anos³. No entanto, este intervalo pode ser encurtado se estiverem presentes fatores de risco que o justifiquem.

Segundo a norma de orientação clínica da Direção Geral de Saúde, os indivíduos com mais de 65 anos que apresentem uma

Tabela 5

Avaliação laboratorial de rotina/exclusão de causas secundárias nos doentes com osteoporose

<p>1 - História clínica (avaliação detalhada de fármacos) + exame físico</p> <p>2 - Avaliação basal em todos os doentes</p> <p>3 - Considerar</p> <p>4 - Se suspeita de:</p>	<p>Hemograma completo, velocidade de sedimentação ou proteína C reativa, creatinina sérica, perfil hepático, fosfatase alcalina, cálcio sérico (total corrigido para albumina ou ionizado), glicose, função tiroideia, 25-hidroxivitamina D</p> <p>Excreção urinária de cálcio (urina 24); paratormona, fósforo</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. Cushing: cortisol livre urinário, prova de frenação noturna com dexametasona - Hemocromatose: ferro, ferritina, transferrina, saturação de transferrina - Doença celíaca: anticorpos antiendomísio, antitransglutaminase, antigliadina - Mieloma múltiplo: eletroforese proteínas séricas e/ou urinárias; cadeias leves - Mastocitose: triptase sérica, N-metilhistamina urinária
<p>5 - Biópsia óssea</p>	<p>Mulher pré-menopausa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LH, FSH, estrogénio • Exclusão de doenças reumatológicas (ex: LES) • Anorexia nervosa <p>Homens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LH, FSH, testosterona total e livre, SHBG • PSA

DXA com resultado normal não necessitam de repetir o exame. No caso de a primeira DXA ter sido realizada em mulheres perimenopausa e ter um valor normal, esta só deverá ser repetida após os 65 anos. Se a primeira avaliação por DXA tiver revelado osteopenia, o exame só deverá ser repetido 5 anos depois²². Além disso, tendo em conta que o intervalo de tempo estimado até desenvolver OP vai encurtando com o aumento da idade, o intervalo de reavaliações também poderá ser encurtado à medida que a idade avança, particularmente mulheres com mais de 85 anos²³. Nos casos em que o *T-score* está próximo do limiar de intervenção, a DXA deverá ser repetida em 1-2 anos³. Após cada reavaliação, o intervalo de tempo até nova DXA deve ser ajustado tendo em conta o novo resultado obtido²⁴.

Como avaliar os doentes com osteoporose?

Uma vez estabelecido o diagnóstico de OP e antes de iniciar qualquer tipo de tratamento, deverá ser realizada uma avaliação médica abrangente em todos os doentes, independentemente da presença/ausência de fraturas prévias. Esta avaliação tem por objetivo excluir doenças que mimetizem a OP (osteomalacia, mielomatose), identificar situações que causam/contribuem para a perda óssea, avaliar a gravidade, selecionar o tipo de tratamento mais adequado, obter valores basais para monitorizar a resposta ao tratamento e determinar o prognóstico (risco de futuras fraturas)¹⁸.

Esta avaliação tem por base a realização de uma história clínica e exame físico aprofundados, com particular destaque para potenciais fármacos e sinais de doenças subjacentes. A investigação subsequente terá por base os achados obtidos. A probabilidade de se identificar uma causa secundária é maior entre as mulheres pré-menopausa e em homens, mas uma avaliação para exclusão de situações simples, comuns e potencialmente tratáveis, está indicada em todos os doentes²⁵. A avaliação inicial deve incluir realização de hemograma completo, velocidade de sedimentação ou proteína C-reativa, creatinina sérica, perfil hepático com GGT, cálcio sérico (total corrigido para albumina ou ionizado), fosfatase alcalina, glicose, 25-hidroxivitamina D e função tiroideia, permitindo detetar mais de 90% dos distúrbios secundários que, de outra forma, seriam assintomáticos^{3,21,25,26}. Além desta avaliação inicial, deverá ser considerada em cada caso a avaliação dos níveis de fósforo sérico, paratormona e excreção de cálcio em urina de 24 horas. Exames mais específicos podem estar indicados se estiverem presentes achados clínicos sugestivos (tabela 5)^{3,21,25,26}. Caso os resultados sejam normais, mas a gravidade da OP seja incomum para a idade e sexo, podem igualmente estar indicados exames complementares adicionais, inclusive biópsia óssea^{3,21,25,26}.

Quem tratar?

A decisão de iniciar tratamento farmacológico tem por base o risco de fratura. Tendo em conta a grande prevalência de indivíduos com baixa DMO (osteopenia) em relação aos indivíduos com OP, a maioria das fraturas ocorre no primeiro grupo devido ao maior número de indivíduos em risco. Deste modo, as decisões terapêuticas devem incorporar outros fatores clínicos que contribuem para o risco de fratura, para além do valor da DMO²⁷⁻²⁹. Nenhum fator de risco isoladamente é suficiente para prever o risco total de fratura. Como tal, têm sido criadas ferramentas que procuram integrar vários fatores e, assim, calcular o risco total de fratura para um indivíduo em particular³. O Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), desenvolvida pela OMS em 2008, é uma ferramenta que permite calcular a probabilidade de fratura do fémur ou de fratura osteoporótica major (anca, vertebra, úmero, punho) em 10 anos, com base em: idade, sexo, índice de massa corporal, fratura prévia, história familiar de fratura da anca, tabagismo, consumo de álcool, medicação com corticosteroides, artrite reumatoide e outras causas secundárias de OP. A DMO do colo do fémur pode ser incluída para aumentar a previsão do risco de fratura. Uma vez que a probabilidade de fratura difere de forma marcada em diferentes regiões do mundo, a ferramenta FRAX® é calibrada para diferentes países, estando validada e disponível para utilização em Portugal^{9,11,14,29}. No entanto, esta ferramenta apresenta algumas limitações como: não considerar o efeito dose-resposta de alguns fatores de risco (n.º de fraturas prévias, tabaco, álcool, corticosteroides); usar apenas o *T-score* do colo do fémur (nos indivíduos com baixa DMO a nível vertebral e DMO relativamente normal a nível da anca, pode subestimar o risco de fratura); não incluir outros fatores de risco para fratura, como fatores de risco de quedas; e não considerar os doentes que já efetuaram terapêutica antiosteoporótica^{5,11,16}.

Com base na informação inicial obtida a partir dos fatores de risco clínicos, podem ser identificados 3 grupos de doentes. Em alguns casos, são identificados indivíduos de alto risco clínico para os quais está automaticamente indicado iniciar tratamento, independentemente do valor da DMO (por exemplo, indivíduos com fratura de fragilidade prévia). No extremo oposto estão os indivíduos de baixo risco, para os quais não está sequer recomendada a realização de DXA. Entre estes 2 grupos, estão indivíduos de risco intermédio, para os quais é fundamental a realização de DXA e posterior integração dos vários fatores, calculando o risco de fratura através da ferramenta FRAX®¹¹.

Atualmente, não existe evidência que suporte o uso do TBS como uma medida isolada que permita determinar a necessidade de tratamento, uma vez que, embora valores baixos de TBS se associem a um aumento do risco de fratura, ainda não foi definido um limiar

que identifique os indivíduos de alto risco que possam beneficiar de tratamento. No entanto, dado que o TBS permite prever o risco de fratura de forma independente da DMO e dos fatores de risco clínicos utilizados no FRAX®, poderá ser usado em associação ao FRAX® de modo a ajustar o risco de fratura calculado. Desde abril de 2014 que está disponível uma nova versão do FRAX® onde, após calcular a probabilidade de fratura incluindo a DMO, é possível selecionar a opção de ajustar para o TBS¹⁵.

Em suma, o tratamento farmacológico está indicado em doentes com fraturas da anca/vertebrais prévias; doentes com *T-score* < -2,5 DP a nível do colo do fémur ou vertebral, após exclusão de causas secundárias; e doentes com *T-score* -2,5 a -1 DP a nível do colo do fémur ou vertebral, com uma probabilidade de fratura da anca a 10 anos ≥ 3%, ou probabilidade de fratura osteoporótica maior a 10 anos ≥ 20% (determinado através do FRAX®)^{3,5}.

Como tratar?

Medidas gerais

A prevenção da OP deve iniciar-se ainda na idade pediátrica¹³. De facto, a massa óssea alcançada precocemente na vida é talvez o mais importante determinante da saúde esquelética. Embora fatores genéticos (70-80%) e fatores hormonais exerçam uma influência significativa no pico de massa óssea, os fatores ambientais (alimentação e exercício físico) também desempenham um papel essencial, sendo passíveis de ser modificados, de forma a otimizar o desenvolvimento esquelético/maximizar o pico de massa óssea, prevenir a perda óssea associada à idade/causas secundárias e preservar a integridade estrutural do esqueleto^{2,3,13}.

Estas medidas de prevenção primária relacionadas com a alimentação, exercício físico, consumo de álcool e tabaco devem ser implementadas e promovidas precocemente na vida de um indivíduo, de forma a permitir um pico máximo de massa óssea, e adequadas às necessidades de cada faixa etária (tabela 6)^{30,31}.

Um consumo adequado de cálcio é necessário para a aquisição do pico de massa óssea e a manutenção subsequente da saúde óssea⁵. No entanto, em média, o consumo dos adultos é cerca de metade do recomendado. Além disso, as necessidades de cálcio aumentam com a idade⁴. Assim, está recomendado um consumo de 1.200 mg/dia para as mulheres pós-menopausa^{3,5,11,31}. Os doentes com consumo insuficiente devem alterar os seus hábitos alimentares (os produtos lácteos são uma fonte rica em cálcio, por exemplo, em 250 mL de leite estão presentes cerca de 300 mg de cálcio; alguns produtos hortofrutícolas, como a couve galega ou a couve lombarda, são excelentes fornecedores de cálcio) ou receber suplementos de cálcio (carbonato de cálcio; citrato de cálcio)³. Suplementação com doses superiores a 1.200-1.500 mg/dia tem benefício potencial limitado e pode aumentar o risco de desenvolver nefrolitíase ou doenças cardiovasculares⁵. A maioria dos adultos saudáveis apresenta também níveis séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores ao desejável, estando particularmente em risco de deficiência os doentes com mobilidade limitada, com reduzida exposição solar, com má absorção intestinal, insuficiência renal crónica, sob corticosteroides ou anticonvulsivantes³. Os níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D são o melhor indicador das reservas. O Institute of Medicine recomenda um aporte de 400-600 UI/dia, enquanto outras entidades apontam valores mais altos (800-1.000 UI/dia) para adultos com 50 ou mais anos^{3,4,10,31}. Além dos efeitos esqueléticos, a vitamina D tem efeitos benéficos sobre a força muscular e equilíbrio e, conseqüentemente, sobre o risco de quedas³.

É igualmente importante um consumo adequado de proteínas (0,8 g/kg/dia), uma vez que são necessárias para um funcionamento saudável do sistema musculoesquelético e, no caso da ocorrência

Tabela 6
Medidas de prevenção primária

Aporte adequado de cálcio	
<i>Crianças e adolescentes</i>	
DDR* (mg/dia): < 6 M - 200; 7-12M-260; 1-3A-700; 4-8A-1000; 9-13A-1300; 14-18A 1300	
Uso de suplementos em crianças saudáveis: sem efeito na DMO da anca ou coluna lombar e apenas pequeno efeito no membro superior (pouco provável que se traduza em reduções significativas do risco de fratura na infância ou mais tarde a vida) → não está recomendado o seu uso por rotina	
<i>Mulheres pré-menopausa</i>	
DDR* (mg/dia): 19-30A-1000; 31-50A - 1000	
Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso	
<i>Mulheres pós-menopausa</i>	
DDR* (mg/dia): 51-70A-1200; > 70A - 1200	
Uso de suplementos: indicados se não for possível aporte suficiente pela dieta (limitados a 500-600 mg/dia)	
<i>Homens</i>	
DDR* (mg/dia): 19-30A-1000; 31-50A-1000; 51-70A-1000; > 70A - 1200	
Uso de suplementos: indicados se não for possível aporte suficiente pela dieta (limitados a 500-600 mg/dia)	
Aporte adequado de vitamina D	
<i>Crianças e adolescentes</i>	
DDR* (UI/dia): < 6 M - 400; 7-12M-400; 1-3A-600; 4-8A-600; 9-13A-600; 14-18A-600	
Uso de suplementos: pode permitir melhorias clinicamente úteis na DMO em crianças com déficit de vitamina D se as pequenas melhorias verificadas na DMO se mantiverem com a suplementação contínua	
<i>Mulheres pré-menopausa</i>	
DDR* (UI/dia): 19-30A-600; 31-50A - 600	
Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso	
<i>Mulheres pós-menopausa</i>	
DDR* (UI/dia): 51-70A-600; > 70A - 800	
Uso de suplementos: indicados se deficiência ou risco de níveis baixos de vitamina D (1.000-2.000 UI/dia)	
<i>Homens</i>	
DDR*(UI/dia): 19-30A-600; 31-50A-600; 51-70A-600; > 70A - 800	
Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso	
Outras medidas alimentares	
<i>Dieta equilibrada</i>	
Fruta e vegetais: efeitos benéficos por induzir alcalose ligeira; fonte de vitamina K, vitamina C, antioxidantes e fitoestrogénios) – evidência limitada a estudos observacionais	
Consumo excessivo de sal (influenciando a excreção de cálcio) e bebidas gaseificadas (por redução do aporte de leite em alternativa ou por efeito independente no risco de fraturas)	
Exercício físico	
<i>Crianças e adolescentes</i>	
Atividades de carga são eficazes em melhorar a massa óssea, particularmente em crianças na pré-puberdade, e será mais eficaz e naquelas com aporte mais alto de cálcio	
<i>Mulheres pré-menopausa</i>	
Podem ser recomendados exercícios de impacto, embora efeitos modestos	
<i>Mulheres pós-menopausa</i>	
Diferentes tipos de exercício têm efeitos benéficos em diferentes locais anatómicos. Programadas multimodais parecem ter efeito superior em aumentar ligeiramente a DMO e reduzir o risco de quedas e fraturas	
<i>Homens</i>	
Treino de resistência (isolado ou combinado com treino de carga de alto impacto) é eficaz em preservar ou atrasar o declínio da DMO	
Nota: frequência, intensidade e duração ótimas – ainda não definidas	
Consumo moderado de álcool	
Uma bebida/dia – mulheres; 2 bebidas/dia – homens	
Evicção tabágica	

*DDR: dose diária recomendada, de acordo com Institute of Medicine; M: meses; A: anos.

Tabela 7
Tratamento farmacológico

		Redução do risco de fratura			OP pós-menopausa		OP nos homens	OP induzida por CCT	
		Vert.	Não vert.	Anca	Prevenção	Tratamento		Prevenção	Tratamento
Bisfosfonatos	Ibandronato	✓			Oral: 2,5 mg id Oral: 150 mg/mês	Oral: 2,5 mg id Oral: 150 mg/mês IV: 3 mg (3-3 meses)			
	Alendronato	✓	✓	✓	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem	Oral: 10 mg id Oral: 70 mg/sem	Oral: 10 mg id Oral: 70 mg/sem		Oral: 5 mg id
	Risedronato	✓	✓	✓	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 5 mg id	Oral: 5 mg id
Raloxifeno	Ácido zoledrónico	✓	✓	✓	IV: 5 mg (2-2 anos) Oral: 60 mg id	IV: 5 mg/ano Oral: 60 mg id	IV: 5 mg/ano	IV: 5 mg/ano	IV: 5 mg/ano
Calcitonina		✓				Nasal: 200 UI id SC: 100 UI id			
Ranelato de estrôncio		✓	✓	✓		Oral: 2 g id			
Denosumab		✓	✓	✓		SC: 60 mg (6-6 meses)			
Teriparatida		✓	✓			SC: 20 µg id	SC: 20 µg id		SC: 20 µg id

Adaptado de AACE Osteoporosis Task Force³.

de uma fratura, ajudam a diminuir o risco de complicações (úlceras de decúbito, anemia, infeções)^{3,13}.

Os doentes devem ser aconselhados a restringir o consumo de bebidas alcoólicas (< 3 bebidas/dia), uma vez que o álcool predispõe a deficiência de cálcio e vitamina D, além de aumentar o risco de quedas^{3,12}. Devem restringir o consumo de bebidas com cafeína para menos de 1-2 por dia, por diminuírem a absorção intestinal de cálcio e aumentarem a sua excreção urinária^{3,5}. O consumo de tabaco também está associado a um aumento do risco de fratura, pelo que deve ser promovida a cessação tabágica³.

O exercício é outro elemento fundamental. Embora os benefícios máximos decorram da prática de exercício antes da menopausa, quando influencia o pico de massa óssea, a realização de exercícios aeróbicos, de carga, ou de resistência em mulheres pós-menopausa permite prevenir em cerca de 2% a perda de DMO. Além disso, permite melhorar o equilíbrio e os mecanismos de resposta neuromuscular, a velocidade de movimentos e reflexos, diminuindo o risco de quedas^{3,13}. Por último, um regime de tratamento efetivo deve incluir ainda um programa de prevenção de quedas^{3,5}.

Tratamento farmacológico

Atualmente existem várias classes de fármacos disponíveis para o tratamento da OP (tabela 7). A escolha do tratamento deve ser individualizada, tendo em conta a eficácia, segurança, custo e conveniência para cada doente em particular²⁷.

Os bisfosfonatos (BF) são considerados tratamento de 1ª linha²⁷. São fármacos que se ligam aos cristais de hidroxiapatite, pelo que têm uma afinidade muito alta pelo osso. O ácido zoledrónico é aquele que apresenta maior afinidade, seguido de alendronato > ibandronato > risedronato. Os BF que têm maior afinidade ligam-se com avidéz à superfície óssea, mas difundem-se lentamente pelo osso; aqueles com menor afinidade distribuem-se mais amplamente pelo osso, mas têm menor tempo de residência quando o tratamento é suspenso^{32,33}. Os BF atuam inibindo a enzima farnesil-pirofosfato sintase presente nos osteoclastos, levando a redução da sua atividade reabsorptiva³³. Após o início do tratamento com BF orais, a supressão da reabsorção óssea ocorre em cerca de 3 meses, sendo mais rápida após a administração endovenosa³². No entanto, no momento da sua prescrição é necessário ter em conta algumas condicionantes. Quando administrados por via oral, podem causar irritação do esófago. Como tal, recomenda-se a sua ingestão com um copo cheio de água após jejum prolongado (geralmente ao acordar), devendo o doente permanecer de pé pelo menos 30-60 minutos após engolir o comprimido e sem ingerir mais alimentos (para permitir uma adequada absorção, uma vez que apenas 1%

é absorvido)^{32,33}. Como tal, doentes com qualquer alteração que atrase o esvaziamento esofágico, ou doentes incapazes de se manterem em pé ou sentados por pelo menos 30 minutos, não devem fazer tratamento com BF orais^{27,33}. Quando os doentes desenvolvem efeitos laterais gastrointestinais, o tratamento deverá ser alterado para BF endovenosos ou outra classe de fármacos em vez de trocar por outro BF oral, uma vez que o doente provavelmente irá experimentar os mesmos sintomas²⁷. No caso dos BF endovenosos, cerca de 1/3 dos doentes apresentam uma reação de fase aguda após a primeira toma (febre, mialgias, linfopenia), mas que raramente recorre com a administração repetida³³. A administração endovenosa rápida pode também causar toxicidade renal, estando o uso de BF endovenosos contraindicado em doentes com depuração da creatinina < 30-35 mL/min^{32,33}. Estão também contraindicados nos doentes com hipocalcemia¹¹. Outras questões que têm vindo a ser levantadas dizem respeito a potenciais efeitos secundários a longo prazo, o que poderá suscitar algum receio na prescrição destes fármacos em doentes mais jovens, que podem necessitar de tratamento por vários anos²⁷. Desde a aprovação e utilização generalizada dos BF que tem vindo a ser levantada a possibilidade de efeitos laterais raros, mas graves, como osteonecrose da mandíbula, fibrilação auricular, fraturas atípicas e carcinoma do esófago, mas sem uma relação de causalidade bem definida. Os resultados de vários estudos têm sido controversos, requerendo mais investigação. De momento, a relação risco-benefício permanece favorável à utilização de BF para prevenção de fraturas^{11,13,33,34}.

Outro grupo de fármacos em que está demonstrada eficácia na redução de perda óssea em todos os locais esqueléticos são os usados na terapia hormonal de substituição. No entanto, esta classe associa-se a riscos significativos (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e cancro da mama), pelo que atualmente a única recomendação para a sua utilização é o tratamento de sintomas vasomotores associados há menopausa, durante o menor intervalo de tempo e na menor dose eficaz⁵. Assim, apenas as mulheres com sintomas vasomotores e com OP, em que os benefícios ultrapassam os riscos relativamente a outras opções terapêuticas, poderá ser considerada a sua utilização²⁷. Não deve ser considerada para prevenção/tratamento de OP isoladamente^{5,11}.

O raloxifeno é o único modulador seletivo dos recetores de estradiol aprovado para uso no tratamento de OP. É um fármaco que atua ligando-se aos recetores do estradiol e, consoante os tecidos, tem uma ação agonista ou antagonista: no osso tem efeito estrogénico reduzindo a reabsorção (reduz o risco de fraturas vertebrais; sem evidência de redução do risco de fraturas não vertebrais ou da anca); noutros órgãos, como mama e útero, tem efeitos antiestrogénicos

Tabela 8
Eficácia antifratura dos fármacos mais frequentemente utilizados no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa

	Efeito sobre o risco de fraturas vertebrais		Efeito sobre o risco de fraturas não vertebrais	
	Osteoporose	Osteoporose estabelecida ^a	Osteoporose	Osteoporose estabelecida ^a
Alendronato	✓	✓	Sem evidência	✓
Risendronato	✓	✓	Sem evidência	✓
Ibandronato	Sem evidência	✓	Sem evidência	✓ ^b
Ácido zoledrónico	✓	✓	Sem evidência	✓ ^c
Terapia de substituição hormonal	✓	✓	✓	✓
Raloxifeno	✓	✓	Sem evidência	Sem evidência
Teriparatide e PTH	Sem evidência	✓	Sem evidência	✓ ^d
Ranelato de estrôncio	✓	✓	✓(anca inclusive ^b)	✓(anca inclusive ^b)
Denosumab	✓	✓ ^c	✓(anca inclusive ^b)	✓ ^c

^a Mulheres com fratura vertebral prévia.

^b Apenas num subgrupo de doentes (análise *post hoc*).

^c Grupos compostos por doentes com e sem fraturas vertebrais.

^d Demonstrado apenas para teriparatide.

Adaptado de Kanis et al.¹¹.

reduzindo o risco de neoplasia¹³. Outra ação benéfica consiste na redução dos níveis de colesterol total e LDL. No entanto, está associado a risco aumentado de eventos tromboembólicos (2–3 vezes) e pode associar-se a um agravamento dos sintomas vasomotores da menopausa^{10,13,27,32}. Deste modo, pode ser considerado tratamento de 1ª linha em mulheres jovens com grande risco de fraturas vertebrais em relação às da anca, ou como terapia de 2ª linha em mulheres com OP pós-menopausa que não toleram os tratamentos de 1ª linha²⁷.

O ranelato de estrôncio (RE) é um fármaco administrado por via oral (saquetas 2g/dia), aprovado para o tratamento da OP em vários países. Parece atuar por um mecanismo duplo, estimulando a formação e reduzindo a reabsorção óssea³². Tem o espectro de eficácia documentado mais alargado (tabela 8)¹¹. A diminuição da taxa de fratura é semelhante em magnitude à dos BF. O RE não está recomendado em doentes com insuficiência renal grave (depuração creatinina < 30 mL/min). Os efeitos adversos são geralmente ligeiros e transitórios. Numa meta-análise de ensaios clínicos, foi demonstrado um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV)³⁵. Não está estabelecida uma relação causal entre o RE e TEV. Contudo, o RE está contraindicado em doentes com história de tromboflebite. Num Safety Report publicado pela European Medical Agency (EMA) em 2012, apresentando uma análise conjunta de 7.572 doentes, foi sugerido um aumento de risco de enfarte de miocárdio, tendo levado a EMA a modificar as indicações da utilização do RE, estando restrito o seu uso em doentes com OP grave para os quais não seja possível outro tratamento médico, que não apresentem história de doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou HTA não controlada^{36,37}. A exclusão dos doentes com estas condições da análise praticamente mitiga o risco de enfarte. Também os dados de farmacovigilância não têm sugerido excesso de eventos cardíacos e estudos observacionais subsequentes não demonstraram qualquer aumento no risco³⁸. Um desses estudos englobou 112.445 sob tratamento para OP e verificou que o uso corrente ou passado de RE em mulheres com OP pós-menopausa, não se associou a aumento do risco de um primeiro enfarte do miocárdio, hospitalização por enfarte ou morte cardiovascular comparativamente com doentes nunca tratados³⁹. Assim, o RE é um tratamento efetivo para a OP em doentes com OP grave, podendo ser útil em doentes sem as contraindicações indicadas e mantendo vigilância de sintomatologia do foro cardiovascular³⁸.

A calcitonina é uma hormona polipeptídica que inibe a reabsorção óssea, mas em menor extensão que os outros fármacos antirreabsortivos. Era administrada diariamente por via nasal ou subcutânea como tratamento de 2ª linha em mulheres com OP e em menopausa há mais de 5 anos, que não podiam utilizar outras

terapêuticas mais potentes¹³. No entanto, recentemente, a FDA e a EMA pronunciaram-se contra a sua utilização, pelo risco plausível de neoplasias^{40,41}.

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que atua ligando-se com grande afinidade ao RANKL, impedindo a sua interação com o seu recetor presente na superfície dos osteoclastos e seus precursores, inibindo a atividade osteoclástica³². Está indicado no tratamento de OP em mulheres com alto risco de fratura, ou nos casos em que tenha havido intolerância ou falência do tratamento anterior³. Um aspeto atrativo, em termos de adesão terapêutica, passa pelo facto de ser administrado por via subcutânea a cada 6 meses. Ao contrário da maioria dos agentes antirreabsortivos, pode ser considerado em mulheres com insuficiência renal. Devido à possibilidade de infeções graves com o seu uso, devem ser pesados os benefícios e os riscos em mulheres a fazer tratamentos imunossupressores²⁷.

Os análogos da paratormona (PTH) – teriparatide e PTH 1-84 – são os únicos agentes anabolizantes aprovados. Quando administrados em baixas doses e de forma intermitente, têm efeitos predominantemente anabolizantes nos osteoblastos³². O seu uso está reservado para o tratamento de doentes de alto risco, incluindo os com *T-score* < -3,0 com uma fratura vertebral prévia, assim como para o tratamento de doentes com intolerância ou falência do tratamento anterior^{3,27}. A segurança e eficácia a longo prazo não foram avaliadas além dos 2 anos, de modo que a sua utilização está recomendada apenas durante este período de tempo. O uso sequencial de BF após terminar tratamento com análogos da PTH parece manter o ganho obtido na DMO^{27,32}. Estão contraindicados em doentes com hipercalcemia, outras doenças do metabolismo ósseo além da OP, doença renal grave, doenças malignas esqueléticas e radioterapia prévia ao esqueleto²⁷.

De um modo geral, a utilização de 2 ou mais agentes antirreabsortivos em simultâneo não está recomendada, uma vez que não existe evidência de uma redução superior no risco de fratura³. Também tem sido proposta a combinação de agentes antirreabsortivos e teriparatide, mas os resultados dos estudos não tem sido consistentes e, por outro lado, associa-se a um aumento do custo e de potenciais efeitos laterais^{3,27}. Como já referido, o tratamento sequencial de teriparatide com BF em doentes de muito alto risco parece ser benéfico, de forma a manter ou potenciar os efeitos benéficos do tratamento anabolizante^{3,11}.

Quanto tempo tratar?

A duração ótima do tratamento com BF permanece incerta, particularmente porque estes fármacos se acumulam no osso, criando um reservatório a partir do qual podem ser libertados durante

Tabela 9

Sugestão da duração do tratamento e do período de pausa

Risco de fratura	Duração do tratamento	Duração da pausa
Baixo	Tratamento raramente indicado	-
Ligeiro	5 anos	Suspender BF até uma ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura
Moderado	5-10 anos	Suspender BF durante 2-3 anos (ou menos se ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura)
Alto	10 anos	Suspender BF durante 1-2 anos (ou menos se ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura); considerar medicação alternativa durante a pausa dos BF

Adaptado de Watts e Diab³³.

meses ou anos após a suspensão do tratamento^{9,33}. Embora os riscos do tratamento pareçam ser pequenos, para doentes com baixo risco de fratura a razão risco-benefício pode ser negativa, tendo em conta as potenciais consequências que a supressão a longo prazo do metabolismo ósseo possa acarretar³³. Tem sido proposto o conceito de “drug holiday” em doentes sob tratamento com BF, com base na evidência de um efeito protetor sustentado sobre o ciclo de remodelação óssea e o risco de fratura em doentes que receberam tratamento com BF por 5 ou mais anos^{27,32}. Assim, a duração do tratamento e da pausa deve ser individualizada, tendo em consideração o risco de fratura e a afinidade/ligação do BF utilizado (tabela 9)^{10,33}. Com o RE há um ganho de massa óssea ao longo de 10 anos de tratamento, com concomitante redução progressiva da taxa de fraturas⁴².

Como monitorizar a eficácia do tratamento?

Quando são administrados BF, os osteoclastos param abruptamente de reabsorver osso, mas os osteoblastos continuam a preencher as lacunas já existentes. Nos meses seguintes, enquanto estas lacunas são preenchidas, o volume de osso aumenta e torna-se gradualmente mais denso. Como a reabsorção está inibida, o osso antigo não é reabsorvido e não são formadas novas lacunas para desencadear a deposição óssea (as taxas de reabsorção e de formação óssea são ambas muito baixas). No entanto, a matriz do osso existente torna-se mais compacta. A DMO aumenta rapidamente durante os primeiros 6 meses, enquanto as lacunas de reabsorção são preenchidas, e mais gradualmente ao longo dos 3 anos seguintes, enquanto o osso é mineralizado. Após estes 3 anos, a DMO do fémur alcança um planalto⁴³. Assim, a realização de DXA seriadas é fundamental na avaliação da resposta ao tratamento. Tendo em conta estes períodos de resposta ao tratamento com os BF e que as variações reais na DMO são pequenas, comparativamente à variabilidade inerente do próprio teste (erro de precisão), os intervalos em que devem ser realizadas as DXA de monitorização são definidos de modo a que a variação esperada esteja além da variabilidade do teste. A interpretação dos resultados seriados de DXA depende do pressuposto de que as mudanças mais pequenas na DMO estão além da margem de erro do teste³. Assim, deve ser realizada uma DXA em 1-2 anos após início do tratamento e, depois, a cada 2 anos^{3,5}. No caso de indivíduos com situações associadas a uma perda óssea rápida, por exemplo, doentes sob corticoterapia, pode ser apropriado testar mais frequentemente¹⁰. Se se verificar estabilidade do valor de DMO, é sinal de uma resposta adequada ao tratamento e, como tal, o intervalo entre avaliações pode ser aumentado. Por outro lado, se houver uma diminuição da DMO ou

uma fratura de fragilidade apesar do tratamento, torna-se necessário avaliar a adesão ao tratamento, possíveis causas secundárias e considerar a possibilidade de falência terapêutica, com necessidade de mudar para outro grupo farmacológico³.

Os BMO parecem ter a sua maior utilidade clínica na monitorização do tratamento¹⁶. Sabe-se que há uma diminuição dos níveis dos BMO de reabsorção em 4-6 semanas após início do tratamento antirreabsorptivo, refletindo a inibição da atividade osteoclástica, seguido de um declínio tardio (2-3 meses) dos marcadores de formação; finalmente, ambos os BMO alcançam um planalto. No caso do tratamento com agentes anabolisantes, ocorre o fenómeno oposto^{16,17}. No entanto, apesar destas alterações estarem bem documentadas, os objetivos a alcançar para cada tipo de tratamento e os benefícios em termos de redução de fraturas ainda não estão estabelecidos²⁶. Assim, por enquanto, não se recomenda o seu doseamento por rotina¹¹.

Conclusão

A OP é uma doença silenciosa até ser complicada por fraturas, acarretando consequências significativas a nível individual e social. Um alto nível de suspeição é necessário para o seu diagnóstico precoce, sendo por isso fundamental a implementação de medidas preventivas para evitar o seu desenvolvimento, que devem ser iniciadas ainda durante a fase de crescimento e desenvolvimento ósseos. Mesmo fatores durante o desenvolvimento intrauterino podem vir a interferir no risco futuro de OP e de fraturas. Nos últimos anos têm sido feitos avanços significativos, não só nos meios de diagnóstico e identificação dos indivíduos em risco, com o desenvolvimento de ferramentas de cálculo do risco de fratura, mas também em termos fisiopatológicos, como o reconhecimento de um papel central dos osteócitos na iniciação e regulação do processo de remodelação e identificação de elementos moleculares que controlam este processo, criando a possibilidade de novos alvos terapêuticos, como a esclerostina, a conexina 43 e podoplaína. Os fármacos disponíveis atualmente são eficazes, mas alguns estão limitados por efeitos laterais, comorbilidades ou adesão a longo prazo ao tratamento. Novos fármacos que combinem eficácia e tolerabilidade, alargando o leque de possibilidades terapêuticas, são esperados.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–50.
2. NIH Consensus Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. 2000; 17(1).
3. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16(3):1–37.
4. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: The unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010;21:1457–69.
5. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2013 [acessado em 25 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>.
6. The International Society for Clinical Densitometry. 2015 ISCD Official Positions – Adult [acessado em 22 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.iscd.org/official-positions/>.
7. Singh A, Adams AL, Burchette R, Dele RM, Funahashi TT, Navarro RA. The effect of osteoporosis management on proximal humeral fracture. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(2):191–8.
8. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726–33.
9. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis J. Fracture risk assessment. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):887–93.
10. Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2011 Dec;64(12):1042–50.

11. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23–57.
12. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:538–45.
13. Schuiling KD, Robinia K, Nye R. Osteoporosis update. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(6):615–27.
14. World Health Organization. WHO Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care Level. Summary meeting report. 2004.
15. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: The 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015;18(3):309–30.
16. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. Current concepts review. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):743–53.
17. Barco CMR, Arijia SM, Pérez MR. Biochemical markers in osteoporosis: Usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):149–52.
18. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Technical Report. 2007.
19. Hendrickx G, Boudin E, van Hul W. A look behind the scenes: The risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:462–74.
20. Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clin Biochem*. 2012;45(12):894–900.
21. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1009–20.
22. Direção Geral de Saúde. Norma n° 001/2010 de 30/09/2010 sobre Osteodensitometria.
23. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui L-Y, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*. 2012;366(3):225–33.
24. Gourlay ML, Preisser JS, Lui LY, Cauley JA, Ensrud KE. BMD screening in older women: Initial measurement and testing interval. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):743–6.
25. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:480–92.
26. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med*. 2012;32(2):105–12.
27. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):797–809.
28. Riek AE, Towler DA. The pharmacological management of osteoporosis. *Mo Med*. 2011;108(2):118–23.
29. Direção Geral de Saúde. Norma n° 027/2011 de 20/09/2011 sobre Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopausica.
30. Jones G, Winzenberg TM, Callisaya ML, Laslett LL. Lifestyle modifications to improve musculoskeletal and bone health and reduce disability—a life-course approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:461–78.
31. Reference intakes for calcium and vitamin-D. Institute of Medicine [acessado em 9 de agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports.aspx>.
32. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):365–71, 379–82.
33. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555–65.
34. Salari P, Abdollahi M. Long term bisphosphonate use in osteoporotic patients: A step forward, two steps back. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):305–17.
35. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. 2007;11(4):1–134.
36. European Medicines Agency (2013) PSUR assessment report — strontium ranelate. [consultado 27 Ago 2013]. Disponível em: www.ema.europa.eu
37. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that protelos/osseor remain available but with further restrictions. EMA/84749/2014.
38. Reginster J. Cardiac concerns associated with strontium ranelate. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1209–13.
39. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: A nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):737–45.
40. Adler C. Warning against calcitonin salmon for osteoporosis—cancer risk cited. *Physicians First Watch* 2013, March.
41. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of calcitonin containing medicines. EMA/731082/2012.
42. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):1115–22.
43. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med*. 2011;78(9):619–30.



Revisão

Espectro clínico das manifestações musculoesqueléticas da diabetes mellitus

Ana Raquel Marques^{a,*} e Iva Brito^b^a UCSP São Mamede, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Porto, Portugal^b Serviço de Reumatologia do Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de maio de 2015

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 28 de março de 2016

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Patologias musculo-esqueléticas

Prevalência

R E S U M O

Introdução e objetivo: A diabetes mellitus pode estar associada a uma grande variedade de manifestações musculoesqueléticas, muitas vezes subclínicas, correlacionadas com tempo de evolução da diabetes e com controlo glicémico, que devem ser reconhecidas e tratadas atempadamente. Na maioria dos casos, estão associadas a incapacidade física e dor, e a sua abordagem precoce é importante para melhorar a qualidade de vida dos doentes. O objetivo é fazer uma revisão sobre as manifestações musculoesqueléticas da diabetes, focando-se na sua apresentação clínica, abordagem, diagnóstico e tratamento.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de artigos na Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, de *guidelines*, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando os seguintes termos MESH: diabetes mellitus, doenças musculoesqueléticas e prevalência.

Corpo da revisão: As manifestações musculoesqueléticas podem ser divididas em 3 grupos: manifestações intrínsecas da diabetes – enfarte muscular diabético; as mais comuns na diabetes, como a síndrome da mobilidade articular limitada, síndrome da mão diabética (síndrome da mão rígida/queiroartropatia diabética), capsulite adesiva, dedo em gatilho, contratura de Dupuytren, periartrite calcificada – mais frequentes – e, por último, manifestações com associação possível com os fatores de risco da diabetes, como a hiperostose esquelética idiopática difusa, gota e osteoartrite.

Conclusões: Existe uma associação entre as manifestações musculoesqueléticas e a diabetes, que ocorrem mais frequentemente na mão e ombro. O reconhecimento da associação entre a diabetes e a capsulite adesiva, contratura de Dupuytren e dedo em gatilho, facilita o seu correto diagnóstico, no contexto da diabetes, e o início rápido e apropriado do tratamento, que pode incluir uma otimização do controlo glicémico. No entanto, estudos adicionais são necessários para esclarecimento da sua fisiopatologia e a sua correlação com a progressão da doença.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical Spectrum of Musculoskeletal Manifestations of Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes mellitus

Musculoskeletal diseases

Prevalence

Introduction and aim: Diabetes Mellitus is associated with several musculoskeletal disorders, whose development is dependent on the duration and metabolic control of Diabetes. These should be recognized and treated as soon as possible. In the majority of cases, these manifestations are associated with physical incapacity and pain, and an early diagnose is important to improve the patient's quality of life. The present review addresses both the common and uncommon manifestations of Diabetes, focusing on their clinical presentations, diagnosis, management and treatment.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dr.ana.marques@gmail.com (A.R. Marques).

Methods: A research, in Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, of guidelines, meta-analyses, systematic reviews and randomized trials, published in the last ten years, in Portuguese, English and Spanish, was done, using the following MESH terms: *diabetes mellitus*, *musculoskeletal diseases* and *prevalence*.

Review: The musculoskeletal disorders can be divided into three categories: conditions unique to Diabetes - diabetic muscular infarction; conditions more frequent in Diabetes, such as limited joint mobility, diabetic hand syndrome/diabetic cheiroarthropathy, adhesive capsulitis, trigger finger, Dupuytren's contracture, peri-arthritis; and at last, conditions sharing risk factors of Diabetes, such as Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis, gout and osteoarthritis.

Conclusions: There is a relation between musculoskeletal disorders and Diabetes Mellitus. Hand and shoulder disorders occur more frequently than other musculoskeletal manifestations of diabetes. Recognition of the association between diabetes and shoulder adhesive capsulitis, Dupuytren's contracture and stenosing flexor tenosynovitis facilitates their correct diagnosis in the setting of diabetes and prompt initiation of appropriate treatment, which may include optimizing glycemic control. However, more studies are necessary to clarify the physiopathology and the correlation with the progression of the disease.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica cuja incidência crescente se tornou um problema de saúde pública. Atinge mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial.

Em 2012, a DM foi causa de morte em 4,8 milhões de pessoas, metade das quais com idade inferior a 60 anos. Estima-se que em 2030 o número de pessoas atinja os 552 milhões, o que representa um aumento de 49%^{1,2}.

Na Europa, Portugal ocupa a taxa mais elevada de prevalência de DM, que, em 2013, foi de 13% em doentes com idades entre 20-79 anos (mais de um milhão)³. Em 2013, na Rede de Cuidados de Saúde Primários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de Portugal continental, o número de utentes com DM que utilizou os serviços (com, pelo menos, uma consulta registada) foi de 623.355 (dos quais, 51,4% nas unidades de cuidados de saúde personalizados e 48,6% nas unidades de saúde funcional). Comparativamente a 2012, verificou-se um aumento de 8,5% do número de utentes com diabetes com consulta registada³. A taxa de cobertura da vigilância médica dos diabéticos com 2 ou mais consultas registadas foi de 82,7% em 2013, abrangendo um universo de 515.280 utentes com diabetes³.

A DM tem uma alta taxa de morbilidade e mortalidade associadas, principalmente por complicações microvasculares e macrovasculares. Embora possa ter repercussões em praticamente todos os órgãos, são os rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular os que são mais frequentemente estudados e investigados, pois são os que estão associados às complicações clinicamente mais severas da DM. Constitui, atualmente, uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de acidente vascular cerebral³.

As complicações musculoesqueléticas da DM são descritas como manifestações com grande impacto na qualidade de vida e elevado custo económico⁴.

Estas manifestações são, geralmente, pouco reconhecidas e subestimadas quando comparadas com complicações como neuropatia, nefropatia e retinopatia, habitualmente rastreadas de forma sistemática³. A presença destas comorbilidades está associada à duração da doença, deficiente controlo glicémico e à presença de complicações microvasculares⁴. Estudos recentes revelaram que a prevalência de manifestações musculoesqueléticas localizadas nas mãos e ombros, em doentes com DM tipo 1 e tipo 2, seria de 30%⁵. Saera Kidwai et al. avaliaram a prevalência das manifestações musculoesqueléticas no membro superior em doentes diabéticos tipo 2 e a patologia da mão era a mais frequente, comparativamente aos

doentes não diabéticos (20,4%, $p < 0,01$). O estudo permitiu ainda encontrar uma relação positiva entre a idade e a duração da DM com as patologias do membro superior⁴.

Desta forma, propomo-nos fazer uma revisão sobre as manifestações musculoesqueléticas da DM, focando-se na sua apresentação clínica, abordagem, diagnóstico e alguns aspetos terapêuticos.

Métodos

Em maio de 2014 foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, de *guidelines*, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados, publicados nos últimos 10 anos, em inglês, português e espanhol, utilizando os seguintes termos MESH: *diabetes mellitus*, *musculoskeletal diseases* e *prevalence*.

Numa primeira fase, as publicações foram revistas através dos títulos e *abstracts*, incluindo-se todas as publicações cujo objetivo referia as manifestações musculoesqueléticas da DM e excluindo-se todas as publicações que consistiam em artigos de opinião, editoriais, *letters* e notícias.

Os critérios utilizados para a inclusão de artigos foram: a disponibilidade das publicações em texto integral na internet e na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, e, após a sua leitura, todos os artigos cuja população de indivíduos apresentava DM tipo 1 ou tipo 2, em qualquer idade, com manifestações musculoesqueléticas. Foram excluídos todos os artigos que não se encontraram na forma integral, artigos repetidos e aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão previamente descritos. Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) da American Family Physician. Segundo esta taxonomia, a qualidade dos estudos está dividida em 3 níveis de evidência (1) estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente; 2) estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e 3) outra evidência) e a força de recomendação em 3 graus (A) consistente, evidência orientada para o doente; B) inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e C) consensos, evidência orientada para a doença).

Corpo da revisão

Dos 378 artigos identificados na pesquisa efetuada, 14 cumpriam os critérios de inclusão. Foram selecionados um estudo

Tabela 1

Classificação das manifestações musculoesqueléticas associadas à diabetes mellitus. Adaptada de Lebiez-Odrobina e Kay⁷

Manifestações intrínsecas da DM (a)	Manifestações mais comuns na DM (b)	Manifestações com possível associação a fatores de risco da DM (c)
Enfarte muscular diabético	Síndrome da mobilidade articular limitada	Hiperostose esquelética idiopática difusa
	Síndrome da mão rígida	Gota
	Dedo em gatilho	Osteoartrite
	Contratura de Dupuytren	
	Síndrome do túnel cárpico	
	Capsulite adesiva	
	Periartrite calcificada	
	Distrofia reflexa simpática	
	Amiotrofia diabética	
	Artropatia de Charcot	

observacional retrospectivo, 2 *guidelines*, 3 revisões sistemáticas e 8 revisões baseadas na evidência.

Segundo a classificação de Dorota Libiedz-Odrobina e Jonathan Kay⁶, as manifestações musculoesqueléticas podem ser divididas em 3 grupos: a) manifestações intrínsecas da DM – o enfarte muscular diabético (DMI); b) manifestações mais comuns na DM, como as síndromes da mobilidade articular limitada, síndrome da mão diabética, capsulite adesiva (CA), dedo em gatilho, contratura de Dupuytren (CD), periartrite calcificada; c) manifestações com possível associação a fatores de risco da DM, como a hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), gota e osteoartrite (OA [ver tabela 1]).

As articulações mais afetadas na DM são as do ombro, mão e pé^{5,7}.

Saera Kidwai et al.⁴ avaliaram a prevalência das manifestações musculoesqueléticas no membro superior em doentes diabéticos tipo 2. A limitação da mobilidade articular (9,5 vs. 2,5%), síndrome do túnel cárpico (STC) (9 vs. 2%), dedo em mola (3,8 vs. 0,5%) e CD (1 vs. 0%) foram mais frequentes nos doentes diabéticos ($p < 0,05$). A nível do ombro, a CA e tendinites ocorreram em 10,9 e 9,5% dos doentes diabéticos, respetivamente, comparado com 2,5 e 2% dos doentes não diabéticos ($p < 0,01$)⁴.

a. Manifestações intrínsecas da diabetes mellitus

Enfarte muscular diabético

É uma complicação rara^{1,6,8}. Clinicamente, apresenta-se com edema e dor muscular, de início súbito, podendo haver envolvimento do músculo da coxa (80% dos casos). O diagnóstico é feito com base na história clínica e através de exames de imagem, principalmente através da ressonância magnética. A nível analítico, enzimas musculares como CPK mostram um aumento discreto^{1,6,8}. O diagnóstico diferencial é feito com miosite, trombose venosa, tumor e amiotrofia diabética, efeitos adversos das estatinas e rutura do quisto de Baker⁸.

A maioria dos doentes com DMI apresenta retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas, o que implica um componente isquémico local¹.

O enfarte muscular resolve espontaneamente em semanas ou meses, mas em 50% dos doentes há episódios recorrentes. O tratamento implica repouso e analgesia¹. Em revisão sistemática de 2010⁶ (nível de evidência 3) e em revisão bibliográfica de 2013⁸ (nível de evidência 3), o tratamento com antiagregantes plaquetários e/ou anti-inflamatórios é recomendado, mas por se basearem em ensaios clínicos não controlados de pequenas dimensões, pela raridade da patologia e consequente escassez de estudos randomizados controlados, a força de recomendação atribuída é C.

b. Manifestações comuns na diabetes mellitus

b.1) Região anatómica do ombro

Capsulite adesiva. Apresenta uma incidência de 4-29% dos doentes diabéticos, sendo a sua prevalência 5-6 vezes superior do que na população não diabética⁹.

É mais frequente em doentes com DM tipo 1, contudo, não se correlaciona de forma significativa com os níveis de HbA1c, quer em doentes com DM tipo 1 ou tipo 2⁶. Caracteriza-se por diminuição dolorosa da mobilidade do ombro, inicialmente por limitação nos movimentos de abdução e rotação externa, e geralmente é bilateral.

Ocorre em 3 fases, inicialmente com dor e rigidez do ombro, que persiste durante 10-36 semanas, com agravamento noturno e pouco respondedor a AINE (anti-inflamatório não esteróide), seguida de 4-12 meses de duração, na qual a rigidez se mantém, mas a dor gradualmente desaparece, surgindo apenas com movimentos extremos. Finalmente, uma fase de resolução, que demora 12-24 meses, e se caracteriza por melhoria espontânea da mobilidade e da dor. O diagnóstico é essencialmente clínico. É importante enfatizar o bom prognóstico e informar o doente sobre o curso natural da doença.

Numa revisão sistemática de 2004⁵ (nível de evidência 1), um ensaio clínico controlado e randomizado, envolvendo 93 doentes com CA, revelou melhoria no *score* Shoulder Pain and Disability Index, com infiltração intra-articular de corticosteroides combinada com tratamento fisioterápico numa fase inicial, mas sem revelar superioridade em relação ao placebo (uma injeção intra-articular de solução salina), ao final dos 12 meses. Uma revisão da Cochrane, incluída nesta revisão de 2004⁵, concluiu que não há evidência que apoie a recomendação da fisioterapia, nem a duração do tratamento, na CA, por se basear em ensaios clínicos de pequenas dimensões, com qualidade metodológica variável e heterogeneidade na população estudada. Portanto, a fisioterapia, como tratamento isolado, apresentou eficácia limitada no tratamento da CA⁵ (SORT A). Desta forma, a fisioterapia de curta duração com infiltração de corticosteroides é o tratamento com maior sucesso no tratamento da CA (SORT A)⁵. A artroscopia apresenta-se como uma opção terapêutica, principalmente nos doentes diabéticos insulino-dependentes^{5,6,9,10}.

Periartrite calcificada do ombro. Nos doentes diabéticos, é 3 vezes mais frequente do que na população em geral^{9,11}. As manifestações clínicas mais frequentes são dor crónica, que se agrava com o movimento, limitação funcional e fraqueza da cintura escapular, se existir rotura tendinosa. O diagnóstico pode ser comprovado por radiografia e ecografia, podendo visualizar-se depósitos de cálcio nos tecidos tendinosos e articulações.

Na fase aguda, repouso e gelo são aconselhados. Após a sua resolução, a fisioterapia com aplicação de calor profundo e ultrassons pode ser considerada⁹. Esta recomendação é apenas feita baseada em consensos de peritos e não existem ensaios clínicos randomizados e controlados que a suportem (nível de evidência 3). Um ensaio clínico randomizado e controlado, incluído na revisão de Garcilazo et al.⁹, inclui 15 doentes e recomenda o tratamento farmacológico com doses máximas de AINE e/ou infiltração de corticosteroides (betametasona ou metilprednisolona) (nível de evidência 2, SORT B)⁹. Um ensaio clínico randomizado e controlado de 2014, com 908 doentes¹² (nível de evidência 1), recomenda a técnica Barbotage com aspiração/destruição da calcificação por agulha ecoguiada, com melhoria sintomática (SORT B).

b.2) Região anatómica da mão

Dedo em gatilho

A prevalência nos doentes com DM varia de 5 a 36%, comparado com 2% na população geral, e o seu aparecimento está

relacionado com a maior duração da doença¹. Estudos revelam que, em comparação com a população não diabética, é mais frequente em mulheres, bilateral, com múltiplo atingimento de dedos, exceto do indicador e 5.º dedo¹³.

O mecanismo subjacente parece estar relacionado com um processo de glicosilação (AGE) do colágeno e a sua acumulação no tendão afetado, resultando em proliferação e espessamento do tecido fibroso na bainha do tendão, que causa aumento do volume distal ao ponto de constrição, ocasionando dor e limitação do movimento^{1,14,15}. No entanto, não se verifica uma associação com o controlo da glicemia, mas sim com a duração da doença⁸.

A tenossinovite dos flexores dos dedos apresenta-se tipicamente com um posicionamento do dedo em flexão, extensão ou ambos, e envolve mais comumente o primeiro, 3.º e 4.º dedos¹⁴. A apresentação clínica clássica com bloqueio inicial e ressalto é suficiente, na maioria dos casos, para o diagnóstico⁸.

Na revisão de Perttu et al., de 2004⁵, um ensaio clínico prospetivo comparou o tratamento com injeções de corticosteroides e a cirurgia, num total de 26 doentes, e concluiu que o grupo de doentes tratados com corticosteroides tiveram maior alívio sintomático, mas demoraram mais tempo a atingir satisfação máxima na recuperação da função comparada com o grupo cirúrgico. A nível de recorrência foi igual nos 2 grupos (nível de evidência 3). A mesma revisão refere ainda um estudo controlado e randomizado de 1992, que comparou a eficácia de injeção de corticosteroides com injeção local de anestésico, e mostrou uma taxa de sucesso de 60% com injeção de corticosteroide vs. 16% no grupo controlo ($p < 0,05$) (nível de evidência 2). Portanto, parece razoável recomendar a imobilização em fase aguda e em casos prolongados, injeções com corticosteroides na bainha do tendão e, nos casos mais graves, ponderar cirurgia (SORT B)^{5,8}. As injeções de corticosteroides parecem ser menos efetivas em doentes diabéticos, mas não estão esclarecidas as razões⁵.

Contratura de Dupuytren

Caracteriza-se pelo espessamento e encurtamento da fásia palmar, formação de nódulos palmares e digitais, e pela formação de uma faixa pré-tendinosa com contratura em flexão do dedo afetado. Em doentes não diabéticos os dedos mais afetados são o 4.º e 5.º, enquanto em doentes diabéticos afeta sobretudo o 3.º e 4.º, e o envolvimento é frequentemente bilateral^{4,8}. Afeta preferencialmente o sexo masculino na população não diabética, ao contrário dos doentes diabéticos, mais prevalente no sexo feminino^{1,13}. A prevalência em diabéticos varia entre 20-63%, superior à prevalência na população não diabética (13%). Está associada à duração e ao deficiente controlo metabólico e glicémico, e à presença de complicações microvasculares^{2,8}.

O tratamento cirúrgico é recomendado em doentes diabéticos, tal como na população em geral, para restituir a função e evitar o agravamento da deformação. Esta afirmação é apoiada por 2 revisões baseadas na evidência, que incluem 2 ensaios clínicos prospetivos com 148 utentes submetidos a tratamento cirúrgico (nível de evidência 3)^{5,8}. A indicação de uma intervenção precoce vs. intervenção tardia é controversa, pela marcada variação individual na progressão e severidade da doença⁵. Há alguma evidência que aponta a DM como um fator de risco de recorrência pós-cirúrgica^{5,8}. Portanto, parece razoável recomendar o tratamento cirúrgico nestes doentes, mas por se tratar de estudos de caso e não existirem ensaios clínicos randomizados e controlados que a suportem, atribui-se uma força de recomendação C^{5,8}. Quanto ao tratamento não cirúrgico, a fasciotomia revelou uma taxa de sucesso similar à cirurgia até 5 anos em doentes não diabéticos, num estudo prospetivo com 138 doentes (nível de evidência 3)⁵. No entanto, trata-se de um ensaio clínico não randomizado e controlado, com *follow-up* de apenas 65% dos doentes, atribuindo-se

uma força de recomendação C⁵. As mesmas revisões sugerem que as injeções locais de corticosteroides e a fisioterapia têm pouco ou nenhum benefício (nível de evidência 3)^{5,8}. Por falta de evidência científica, as injeções de corticosteroides e fisioterapia não são recomendadas (SORT C). Num ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico¹ com 308 pacientes, dos quais 6,5% eram diabéticos, houve melhoria da contratura em flexão e da amplitude de mobilidade das articulações dos dedos com 3 ou mais injeções de colagenase. Sendo assim, a injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fásia palmar surgiu recentemente como opção terapêutica e mostrou-se eficaz no tratamento da CD (SORT B)¹. No entanto, trata-se de uma opção terapêutica dispendiosa.

Síndrome do túnel cárpico

Caracteriza-se por dor e parestesias na região entre o polegar e a porção média do 4.º dedo, com agravamento noturno, e que pode irradiar para o antebraço. Em casos avançados, pode ocorrer atrofia da musculatura tenar e perda da força de apreensão^{1,13}.

A prevalência em doentes diabéticos é de 20%, mas a incidência aumenta para 75% em doentes com síndrome da mobilidade articular limitada, e é mais frequente no sexo feminino e com polineuropatia. Pode ser indicativa de diagnóstico de DM em 5-8% dos doentes com STC, sendo mais comum em doentes com pré-diabetes^{1,2,8}.

O diagnóstico clínico é feito com o auxílio dos testes de Tinel e Phalen. Para confirmação diagnóstica e eventual tratamento cirúrgico, pode-se realizar estudo eletromiográfico^{1,8,14}.

A revisão baseada na evidência de Barreto et al.¹ inclui um ensaio clínico randomizado e controlado de 1993, envolvendo 32 doentes (53 nervos), que revelou uma melhoria franca com tratamento com corticosteroide, em que em apenas 8% dos nervos não houve resposta (nível de evidência 1). Uma revisão sistemática de 2007¹⁴, com 12 estudos com 671 participantes, inclui pelo menos 2 estudos randomizados e controlados de alta qualidade, com 141 doentes no total, demonstrou uma melhoria clínica do STC pelo menos durante um mês, com injeção local de corticosteroide (risco relativo de 2,58 – intervalo de confiança de 95%, 1,72 a 3,87) (nível de evidência 1). Desta forma, o tratamento conservador com infiltrações com corticosteroides é suportado pela evidência (SORT A)^{1,14}. A cirurgia pode ser necessária, com uma frequência 4-14 vezes superior em diabéticos do que na população em geral, embora com piores resultados clínicos^{1,8,14}. Uma revisão sistemática de 2008¹ inclui 4 ensaios clínicos randomizados e controlados, com 317 doentes no total, com melhoria sintomática com tratamento cirúrgico (intervalo de confiança de 95%, 1,04 a 1,46) (nível de evidência 1). O tratamento cirúrgico é, assim, eficaz em doentes diabéticos com STC (SORT A)^{1,8,14}.

Síndrome da mão rígida

A prevalência varia entre 8-50% em doentes diabéticos e 4-20% na população em geral^{2,8}.

Caracteriza-se por alterações cutâneas dos dedos e da palma da mão, com limitação indolor da mobilidade das pequenas articulações, pele endurecida e rígida, com aspeto céreo^{1,2}. Vários estudos sugerem uma forte relação entre síndrome da mão rígida (SMR) e retinopatia em doentes com DM tipo 1. Lawson et al. estudaram a relação da SMR com a retinopatia e concluíram que era mais prevalente em doentes diabéticos tipo 1 com retinopatia severa, enquanto Rosenbloom et al. mostraram uma maior prevalência em qualquer grau de retinopatia. Rosenbloom et al. mostraram, também, uma prevalência de proteinúria e de retinopatia de 11% em doentes diabéticos sem SMR vs. 50% em doentes diabéticos com SMR^{8,14}. Lawson et al. concluíram que, na DM tipo 1, a SMR se relacionava com a retinopatia, independentemente da idade e da duração da doença, ao contrário da DM tipo 2, em que

havia correlação com a idade e duração da doença, mas não com a retinopatia como fator independente¹³.

O diagnóstico é basicamente clínico, pela objetivação do *signal da reza*, ou *signal da oração*, e do *signal do tampo da mesa*. A redução da mobilidade passiva é confirmada pela perda da extensão das interfalângicas proximais e metacarpofalângicas, menor que 180 e 60°, respetivamente^{1,8}.

A fisioterapia parece fundamental para aumentar a mobilidade das articulações da mão^{1,8}. No entanto, não existem ensaios clínicos sobre o papel do tratamento fisioterápico na SMR em doentes diabéticos⁸. Dado que a hiperglicemia agrava a condição, por aumentar a AGE do colagénio não-enzimático e aumentar a ativação da via do poliol, o controlo glicémico está recomendado e é fundamental no tratamento da SMR^{8,14}. Tem vindo a ser estudado o papel do sorbinil (inibidor da aldase redutase da via do poliol). Os resultados parecem ser favoráveis e sustentados, mas a hepatotoxicidade associada e o facto de os resultados serem limitados a relatos de caso de pequenas dimensões (2 doentes com DM tipo 1), não permite a recomendação por rotina (SORT C)^{8,14}.

b.3) Outras

Amiotrofia diabética

É mais frequente nos doentes com DM tipo 2, com idade entre 50-60 anos, e apresenta-se com um quadro clínico de dor severa, atrofia e fraqueza muscular subaguda uni ou bilateralmente, principalmente nos músculos proximais da coxa. O envolvimento da cintura escapular ocorre com menor frequência e o compromisso dos membros superiores e inferiores, que pode ocasionar tetraparesia, é raro⁸.

Trata-se de um diagnóstico de exclusão, já que a sua causa e incidência permanecem desconhecidas. A eletromiografia pode revelar sinais de desenervação em estádios precoces, havendo numa fase mais tardia sinais de regeneração por enervação colateral^{2,8}.

A abordagem farmacológica inclui agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida e a metilprednisolona². Uma revisão da Cochrane de 2009⁸ tem como objetivo rever a evidência de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da imunoterapia no tratamento da amiotrofia diabética. Concluíram que não existem ensaios clínicos aleatorizados e controlados que fundamentem a recomendação da imunoterapia como tratamento desta patologia (SORT A). O tratamento atualmente descrito na literatura é a otimização do controlo glicémico e a fisioterapia. Por se basear em ensaios clínicos de pequenas dimensões e de pouca qualidade, atribuímos uma força de recomendação C^{2,8}.

Distrofia reflexa simpática

Tipicamente, desenvolve-se após um trauma *minor* ou fratura óssea e está associada a condições predisponentes, como DM e outras patologias endócrinas (hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e síndrome metabólica). Apresenta-se com dor neuropática clássica, que inclui alodínia, dor tipo queimadura e hiperalgesia. Pode estar presente edema local e alterações sugestivas de envolvimento autonómico como alteração da sudorese, da coloração e da temperatura da pele^{1,8}.

A abordagem no doente diabético é semelhante à da população geral. As recomendações das *guidelines* baseadas na evidência de 2010¹⁶, realizadas por uma equipa de especialistas da *task force*, com base na classificação da «evidence-based guideline development» (EBGD), basearam-se em 94 estudos relevantes, incluindo 25 estudos sobre terapêutica oral ou tópica, 42 estudos sobre tratamentos invasivos, 15 sobre intervenções paramédicas, 4 estudos sobre prevenção primária e 8 sobre prevenção secundária. Sendo assim, não há evidência do paracetamol ser efetivo no tratamento da dor (nível de evidência 4); não há evidência suficiente no tratamento com AINE (nível de evidência 3, C); não há evidência

suficiente sobre os efeitos dos opioides orais na dor (nível de evidência 3, B); os corticosteroides podem ter um efeito positivo na dor, mas há pouca evidência sobre a dose e duração (nível de evidência 3, C); a calcitonina apresenta evidência conflitua sobre a eficácia na dor (nível de evidência 1, A1); os bifosfonatos têm um efeito benéfico nos sinais inflamatórios nestes doentes, mas pouco se sabe sobre a dose ótima, frequência e duração do tratamento (nível de evidência 1, A1 e A2); e os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ter algum efeito na fase aguda da doença (nível de evidência 3, C). Quanto ao tratamento invasivo, o bloqueio simpático intravenoso e percutâneo não tem benefício comparado com o placebo (nível de evidência 1, A1)¹⁶. A estimulação da espinal medula, em doentes cuidadosamente selecionados, teve sucesso a reduzir a dor a longo prazo e a melhorar a qualidade de vida, mas não a melhorar a função (nível de evidência 3, C)¹⁶. A fisioterapia está recomendada como fazendo parte do tratamento base (nível de evidência 4). A terapia ocupacional, quando localizada ao membro superior, tem um efeito positivo nas limitações funcionais (nível de evidência 3, A2). Não há nenhuma recomendação sobre o tratamento psicológico, por falta de evidência científica¹⁶.

Artropatia de Charcot

Caracteriza-se por laxidez ligamentar, instabilidade e lesão articular, com traumas *minor*. Nos estádios iniciais, caracteriza-se por inflamação aguda, que leva a fraturas ósseas e lesões articulares com luxação, instabilidade e deformidades *major*. É uma artropatia progressiva e degenerativa. Em doentes diabéticos, está associada à duração da doença e à existência de neuropatia periférica^{1,2,8}.

A prevalência estimada em doentes diabéticos varia de 0,08-13%, sendo as articulações mais frequentemente envolvidas o tornozelo, tarsometatarsianas, metatarsofalângicas e articulações interfalângicas dos dedos dos pés⁸.

As manifestações clínicas são variáveis, podendo apresentar um início súbito de eritema e edema unilateral no pé ou no tornozelo. Na fase inicial, não há alterações estruturais visíveis radiograficamente. A recorrência do episódio pode ocorrer e, com o tempo, o doente pode desenvolver artropatia crónica, que se caracteriza por colapso do arco plantar e aparecimento de proeminências ósseas. Nesta fase, já surgem alterações radiográficas, que diferem de acordo com o estágio, e que podem ir desde reabsorção, fragmentação óssea a osteosclerose e a fusão óssea. Estes achados impõem o diagnóstico diferencial com artrite séptica¹.

O objetivo do tratamento é manter a estabilidade estrutural do pé e do tornozelo, para prevenir ulceração cutânea e preservar o formato do arco plantar, sendo necessária imobilização precoce^{1,2,8}. A revisão de Barreto et al., de 2012¹, inclui um ensaio clínico não controlado com 6 doentes diabéticos com artropatia de Charcot, com melhoria da temperatura do pé e redução do *turnover* ósseo avaliado pela atividade da fosfatase alcalina ($p < 0,001$) (nível de evidência 3}). Inclui ainda um ensaio clínico aleatorizado e controlado com 20 doentes, com redução da reabsorção óssea com o uso do alendronato oral. No entanto, não foi avaliado neste estudo o benefício sintomático para o doente, a nível de dor e de temperatura, e o benefício clínico, como deambulação mais precoce ou melhoria dos achados radiográficos, foi frustrado (nível de evidência 3)¹. Mediante a evidência, parece razoável recomendar os bifosfonatos para tratamento da artropatia de Charcot, mas são necessários mais estudos de boa qualidade (SORT B)^{1,2,8}. Ainda na revisão de Barreto et al.¹, é sugerida a calcitonina como opção terapêutica em doentes com insuficiência renal, os quais não podem ser tratados com bifosfonatos. No entanto, os seus benefícios ainda não estão comprovados, apesar de sugeridos num estudo randomizado e controlado em 32 doentes¹ (nível de evidência 2). São necessários estudos de maior dimensão para avaliar o papel da calcitonina nos doentes com artropatia de Charcot aguda (SORT B). A intervenção cirúrgica é reservada para deformações

severas do tornozelo ou do médio pé, que são mais suscetíveis a ulceração, ou que impossibilitam o uso de dispositivos ortopédicos (SORT A)^{1,2,8}.

c) *Manifestações com possível associação a fatores de risco da diabetes mellitus*

Hiperostose esquelética idiopática difusa

Caracteriza-se pela calcificação ligamentar, ossificação de ligamentos e pontos de entese. Tipicamente, ocorre na face ântero-lateral da coluna espinhal, formando pontes de osteófitos confluentes entre as vértebras, levando por vezes a anquilose, aspeto mais marcante desta doença (principalmente a coluna torácica)¹. Está demonstrada a sua associação com a DM, particularmente à tipo 2, tendo uma prevalência de 13-40%, enquanto na população geral varia de 1,6-13%. No entanto, também é mais comum em doentes obesos, havendo autores que contestam a associação com a DM, creditando-a à obesidade. Outros distúrbios metabólicos foram associados, incluindo perímetro abdominal aumentado, hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e síndrome metabólica^{1,2,8,15}.

Clinicamente, o doente pode estar assintomático ou apresentar dor no local afetado, rigidez da coluna, disfagia e odinofagia, se houver envolvimento cervical. Queixas neurológicas podem estar presentes, por compressão da medula espinhal pela ossificação do ligamento longitudinal posterior. Dor periférica pode resultar de envolvimento entesopático periférico^{5,8}.

Os critérios radiológicos para diagnóstico são: envolvimento de, pelo menos, 4 vértebras contíguas na face ântero-lateral, preservação dos discos intervertebrais, ausência de processo degenerativo interapofisário ou alterações inflamatórias sacroilíacas, e envolvimento de entese periférica⁸.

O tratamento é geralmente sintomático e inclui AINE, aplicação local de calor, analgésicos e fisioterapia⁸. O controlo de fatores metabólicos associados pode reduzir morbidades associadas, pode retardar o aparecimento de doença cardiovascular e, alguns estudos sugerem, o atraso na progressão da ossificação dos tecidos⁸. Estas recomendações são baseadas em revisões que se baseiam em escassos ensaios clínicos não controlados, sendo atribuída uma força de recomendação C.

Gota

Múltiplos estudos transversais demonstraram haver uma correlação entre a síndrome metabólica, hiperuricemia e gota. O mecanismo fisiopatológico ainda não está esclarecido; no entanto, um bom controlo glicémico é favorável à evolução da doença⁶. Não é possível emitir nenhuma força de recomendação por falta de evidência científica.

Osteoartrite

A osteoartrose é a patologia osteoarticular mais prevalente, aumentando exponencialmente com a idade. Trata-se de uma patologia degenerativa de toda a articulação, originando deformidade, dor e incapacidade funcional. Parece surgir mais precocemente em doentes com DM, comparado com os não diabéticos, e com mais destruição articular¹⁷. *In vitro*, verificou-se que a modificação da acumulação dos produtos finais da AGE aumenta a rigidez da cartilagem articular normal, reduz a suscetibilidade da cartilagem à degradação, diminui a síntese dos proteoglicanos pelos condrócitos e aumenta a degradação dos proteoglicanos condrócito-mediada⁶. Nestes doentes, observa-se também uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), que parece ser causada pelo aumento da reabsorção óssea e pela diminuição da formação óssea durante os períodos de pior controlo glicémico. Os fatores de crescimento de insulina e insulina-like (IGF-1, IGF-2) promovem a calcificação do osso, o que pode explicar o fenómeno de os doentes com

DM tipo 1 terem DMO menores, enquanto os doentes com DM tipo 2, que usualmente têm hiperinsulinemia, têm DMO normal ou aumentada. No entanto, a maioria dos estudos não revelam uma relação consistente entre o controlo metabólico na DM e a DMO⁵.

O tratamento é semelhante ao da população em geral, seguindo-se habitualmente as recomendações da OARSI¹⁷, nas quais se recomenda o uso combinado da terapêutica farmacológica e não farmacológica, como diminuição do peso, cuidados alimentares e realização de exercício físico (SORT A). Em doentes com OA sintomática do joelho ou anca, os AINE devem ser usados na menor dose efetiva possível, mas o seu uso prolongado deve ser evitado, se possível (SORT A). O uso de AINE tópicos e de capsaicina pode ser efetivo, como adjuvantes ou em alternativa aos AINE orais na OA do joelho (SORT A). Outras recomendações são realizadas, mas já não se enquadram no âmbito desta revisão.

Conclusões

As consultas de vigilância de um doente diabético têm como principal objetivo a otimização do controlo glicémico, de modo a prevenir as suas complicações, nomeadamente, cardiovasculares, oftalmológicas, renais e neuropáticas. A retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas são manifestações bem reconhecidas e bem estudadas, enquanto as complicações musculoesqueléticas descritas no presente trabalho são geralmente subestimadas pelos profissionais de saúde. No entanto, são complicações com grande impacto na qualidade de vida do doente e seus familiares, e com custos económicos elevados.

A identificação destas patologias em estádios precoces pode não só facilitar o seu tratamento, como servir de indiciador de um deficiente controlo metabólico e consequente aparecimento precoce de complicações microvasculares¹⁸. Com mais frequência afetam o membro superior e facilmente são reconhecidas por um exame físico atento e completo, que, idealmente, deve ser realizado de forma sistemática.

Em Portugal, não há nenhum estudo sobre a prevalência destas patologias no doente diabético, o que pode revelar falta de sensibilidade para o seu reconhecimento.

Conclui-se, assim, que existe uma forte associação entre manifestações musculoesqueléticas e a DM, e que estas ocorrem mais frequentemente na mão e no ombro. O reconhecimento da associação entre a DM e a CA do ombro, CD e dedo em gatilho, facilita o seu correto diagnóstico no contexto da DM e o início rápido e apropriado do tratamento, que pode incluir uma otimização do controlo glicémico. Inversamente, o conhecimento e a identificação das características das manifestações musculoesqueléticas da DM podem facilitar o diagnóstico precoce da DM. No entanto, estudos adicionais são necessários, incluindo uma intervenção epidemiológica, recrutando um maior número de doentes, e a comparação direta de achados reumatológicos em diabéticos e não diabéticos, para melhor entendimento da sua fisiopatologia e do seu relacionamento com a progressão da doença.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Marília B, Gameiro S, Thelma Larocca S. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. Rev Bras Reumatol. 2012;52(4):594-609.
2. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. Br J Sports Med. 2003;37:30-5.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia; Diabetes: Factos e números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal, Direção Geral de Saúde.

4. Saera Suhail Kidwai, Lubna Wahid, Siddiqi Shausta A, Khan Rashid M, Ishaq Ghauri, Ishaque Sheikh. Upper limb musculoskeletal abnormalities in type 2 diabetic patients in low socioeconomic strata in Pakistan; Kidwai et al. *BMC Research Notes*. 2013;6:16.
5. Arkkila MD, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):945–70.
6. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:681–99.
7. Attar SM. Musculoskeletal manifestations in diabetic patients at a tertiary center. *Libyan J Med*. 2012;7:19162.
8. Meghnathi B, Sundeep U. Rheumatic manifestations in diabetes mellitus patients. *Apollo Medicine Elsevier*. 2013;10:126–33.
9. Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:334–46.
10. Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA. Current review of adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:502–14.
11. Douloumpakas I, Pырpasopoulou A, Triantafyllou A, Sampanis Ch, Aslanidis S. Prevalence of musculoskeletal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *Hippokratia*. 2007;11(4):216–8.
12. Gatt DL, Charalambous CP. Ultrasound-guided barbotage for calcific tendinitis of the shoulder: A systematic review including 908 patients. *Arthroscopy*. 2014;30(9):1166–72.
13. Fitzgibbons PG, Weiss AP. Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 2008;33A:771–5.
14. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: A forgotten complication? *J Diabetes Complications*. 2010;24:154–62.
15. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;114:753–7.
16. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10:20.
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137–62.
18. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):64–71.

EVENTOS 2016/2017



SPEDM
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO

www.spedm.org

INTERNACIONAIS

3 a 6 Setembro 2016	39th Annual Meeting of the ETA	Copenhaga, Dinamarca http://www.eurothyroid.com/#eta2016
12 a 16 Setembro 2016	European Association For The Study of Diabetes Meeting 2016	Munique, Alemanha http://www.easd.org/
17 a 20 Maio 2017	24th European Congress on Obesity	Porto, Portugal http://eco2017.easo.org/
20 a 23 Maio 2017	ECE2017, 19th European Congress of Endocrinology	Lisboa, Portugal http://www.ece2017.org/
11 a 15 Setembro 2017	53rd EASD Annual Meeting	FIL Feira Internacional de Lisboa, Portugal http://www.easd.org/

NACIONAIS

22 e 23 Setembro 2016	1º Simpósio de Diabesidade e Fertilidade	Salão Nobre ICBAS-FF-UP, Porto http://www.spedm.org (eventos)
24 e 25 Setembro 2016	1ª Escola de Verão de Endocrinologia e Diabetes da SPEDM	Hotel D. Inês, Coimbra http://www.spedm.org (eventos)
08 Outubro 2016	Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus da SPEDM, Reunião Horizontes na Diabetes 2016	Hotel Dom Gonçalo, Fátima http://www.spedm.org (eventos)
15 Outubro 2016	Grupo de Estudo da Hipófise, Reunião de Outono	Zona centro (local brevemente disponível) http://www.spedm.org (eventos)
14 e 15 Outubro 2016	1º Congresso Nacional do Pé Diabético	Hotel Aldeia dos Capuchos, Costa Caparica http://www.spedm.org (eventos)
20 e 21 Outubro 2016	XIII Jornadas de Diabetes da Madeira e 2016 e 4º Simpósio Satélite da Tiróide	Centro de Congressos Hotel Vidamar, Funchal E-mail: endodiabmadeira@gmail.com
3, 4 e 5 Novembro 2016	20ª Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra, Cursos Práticos de Insulinoterapia na Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2 e Curso de Diabetes para Enfermeiros	Hotel Vila Galé, Coimbra http://www.spedm.org (eventos)
19 e 20 Maio 2017	68ª Reunião Anual da SPEDM	Lisboa (local a definir) www.spedm.org

ECE2017

20 - 23 May 2017

LISBON, PORTUGAL

19th EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY



