

XIII CURSO PÓS-GRADUADO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

IV Curso de Alimentação e Nutrição Clínica
I Curso de Sexologia Clínica

Conferências e Simpósios • Resumos

17/05/2007 · QUINTA-FEIRA

COMO OPTIMIZAR A INSULINOTERAPIA

*Celestino Neves**, *Marta Alves**

Nos últimos anos houve uma evolução extraordinária na insulinoterapia, com o aparecimento dos análogos da insulina humana e com a disponibilidade de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, que permitem otimizar a terapêutica intensiva, reduzindo as hipoglicemias e melhorando a qualidade de vida.

A Insulina Humana Cristalizada tem limitações significativas, designadamente início lento de acção, necessidade de uma administração incómoda 20 a 40 minutos antes da refeição, risco de hipoglicemia se a refeição é atrasada, desacerto com o pico hiperglicémico pós-prandial, longa duração de acção, com risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias.

A insulina Lispro foi obtida por modificações da cadeia da insulina humana, por substituição da Prolina na posição B28 por Lisina e substituição da Lisina na posição B29 por Prolina. A insulina Lispro não se associa para formar hexámeros, tendo, por isso, um perfil de absorção mais rápido do que a insulina cristalizada.

A insulina Aspártica também foi obtida por substituição da prolina na posição B28 por ácido aspártico. Esta modificação origina cargas de repulsão que reduzem a formação de hexámeros, surgindo assim um perfil de absorção mais rápido do que a insulina cristalizada.

Estes análogos de acção rápida (Lispro e Aspártica) têm características clínicas que permitem uma cómoda administração imediatamente antes das refeições. O início de acção mais rápido reduz os picos hiperglicémicos pós-prandiais. A menor duração de acção reduz as hipoglicemias pós-prandiais tardias.

A insulina humana NPH tem também várias limitações, nomeadamente o facto de não imitar o perfil de insulina basal, tendo uma absorção variável, picos pronunciados e duração de acção inferior a 24 horas. O principal factor que limita o ajuste das doses da insulina NPH é a elevada frequência de hipoglicemias imprevisíveis, originando, conseqüentemente, maior ganho de peso.

Uma insulina basal ideal imita a secreção pancreática basal normal de insulina, tem uma duração de acção à volta de 24 horas, um perfil achatado sem pico, efeitos reprodutíveis e previsíveis, com reduzido risco de hipoglicemia nocturna e a comodidade de administração uma vez por dia. As modificações da cadeia de insulina humana, com substituição da glicina na posição A21 e adição de 2 argininas na posição B30, originou a insulina Glargina, que apresenta as referidas características de uma insulina basal ideal. As taxas de absorção são equivalentes em vários locais de injeção, tem uma eficácia clínica equivalente à NPH, com significativamente menos hipoglicemias nocturnas. A insulina Detemir foi obtida também por modificações da cadeia de insulina

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Faculdade de Medicina

humana: a treonina foi omitida na posição B30, sendo feita adição de ácido tetradecanoico (ácido gordo C14) na posição B29. A insulina Detemir liga-se à albumina no tecido subcutâneo, no sangue e na periferia, tendo uma taxa de absorção lenta e uma semi-vida plasmática aumentada. Tem também as características de uma insulina basal ideal, com um perfil de acção sem pico, efeitos reprodutíveis e previsíveis e reduzido risco de hipoglicemia nocturna.

Os análogos de insulina permitem otimizar a insulinoterapia, reduzindo significativamente a incidência de hipoglicemias e melhorando a qualidade de vida dos diabéticos.

As bombas de infusão subcutânea de insulina permitem uma administração lenta e contínua de insulina durante as 24 h (secreção basal) e uma infusão em forma de bolus antes das refeições (bolus pré-prandias).

O sistema de infusão contínuo de insulina produz um perfil mais consistente de glicose no sangue, permite a flexibilidade no horário das refeições, na sua composição e volume, diminuindo a frequência e a gravidade dos episódios de hipoglicemia.

Permite também o controlo específico da resposta ao exercício físico e ao fenómeno do amanhecer, fornecendo insulina de modo consistente e preciso. Assim, a terapêutica origina melhores valores de HbA1c e melhor qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

- Hirsch, I. B. (2007). Diabetes Care in Nursing Homes: What Should We Expect? *DOC News* 4: 3-3.
- Inzucchi, S. E. (2006). Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *NEJM* 355: 1903-1911.
- Raju, B., Arbelaez, A. M., Breckenridge, S. M., Cryer, P. E. (2006). Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: An Assessment of Preventive Bedtime Treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2087-2092.
- Mohn, A., Marcovecchio, M., Chiarelli, F., Haffner, M. C., Kufner, M. P., Boehm, B. O., Hirsch, I. B. (2005). Insulin Analogues. *NEJM* 352: 1822-1824.
- Isaac Levy. Bombas Perfusoras de Insulina. Comunicação no Congresso da SPDEM, Vilamoura 2005.

TRANSPLANTES DE CÉLULAS DE ILHÉUS PANCREÁTICOS

*Daniel Carvalho Braga**

Os doentes com diabetes tipo 1 mantêm a função pancreática exócrina normal, tornando assim muito atractiva a possibilidade de serem tratados com transplante de células de ilhéus pancreáticos isoladas, em vez de transplante total ou segmentar de pâncreas.

Assim, em 1980, foi divulgado pela primeira vez o transplante alogénico de células insulares, em humanos, com o receptor a manter insulino-independência com normoglicemia após 9 meses de *follow-up*.

Em 1998 só 260 doentes tinham sido transplantados com uma taxa média de sucesso de 12%; nos últimos 6 anos foram transplantados cerca de 550 doentes em 40 instituições diferentes.

Há sete anos Shapiro e colaboradores, da Universidade de Alberta, Edmonton, no Canadá publicaram os seus resultados iniciais, com dados de um ano de *follow-up*, em sete doentes transplantados consecutivamente associando uma terapêutica imunossupressiva inovadora com a infusão de uma massa adequada de células insulares humanas extraídas dos pâncreas de dois ou mais dadores em morte cerebral. Esta proposta de tratamento ficou conhecida como Protocolo de Edmonton. A imunossupressão é obtida com omissão de corticosteróides, associando três fármacos: tacrolimos, sirolimos e daclizumab.

O número médio de células transplantadas em cada infusão é de aproximadamente 360.000 a 380.000, com um índice cumulativo médio de massa celular transplantada de 10.000 células/kg (cerca de 850.035 ± 337.911 células por doente).

As indicações para o transplante de ilhéus pancreáticos são:

- 1) as hipoglicemias severas recorrentes, particularmente quando há perda de reconhecimento das mesmas pelos doentes;
- 2) a diabetes tipo 1 instável ou lábil;
- 3) a progressão de complicações tardias da diabetes apesar da optimização da terapêutica médica.

Os imunossupressores têm naturalmente efeitos adversos próprios que convém ponderar na decisão sobre a efectivação do transplante.

O procedimento do transplante é feito sob controlo imagiológico e implica a abordagem trans-hepática percutânea, sob anestesia local; as principais complicações são a hemorragia, a punção da vesícula biliar, dor abdominal, elevação moderada e transitória das transaminases hepáticas e a trombose da veia porta.

Como ficou expresso registaram-se avanços muito importantes nesta área nos últimos anos, que puderam ser ainda mais marcantes com progressos na área da imunossupressão. Neste momento os doentes com diabetes tipo 1 instável e hipoglicemias graves e recorrentes serão os candidatos ideais a transplante de células de ilhéus pancreáticos.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

VIRTUDES E DEFEITOS DAS NOVAS RECOMENDAÇÕES (ADA E EASD) SOBRE O TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2

Jorge Dores*

O consenso relativo às estratégias reunidas no algoritmo do tratamento da diabetes tipo 2, obtido entre as Sociedades americana e europeia da diabetes, recentemente publicado^{1,2}, surgiu com o objectivo de fornecer aos médicos um instrumento simplificado na abordagem da hiperglicemia e, conseqüentemente, conseguir melhores resultados para os seus doentes.

Os princípios orientadores delineados pelos seus autores foram a eficácia e segurança documentadas em estudos clínicos randomizados, a experiência acumulada na utilização de um fármaco e o seu custo.

Embora se possa aceitar o início precoce da terapêutica farmacológica com metformina, outras determinações impostas pelo algoritmo geram controvérsia, podendo limitar o atingimento dos objectivos terapêuticos. Entre essas determinações salientam-se a HbA1c alvo de 7%, a omissão da importância do controlo da glicemia pós-prandial e a e o não reconhecimento da heterogeneidade do fenótipo da diabetes mellitus tipo 2. A não inclusão de fármacos mais recentes, por não serem apoiados por estudos clínicos com determinado desenho, também podem limitar, no futuro próximo, o acesso dos doentes diabéticos aos benefícios dos novos agentes farmacológicos.

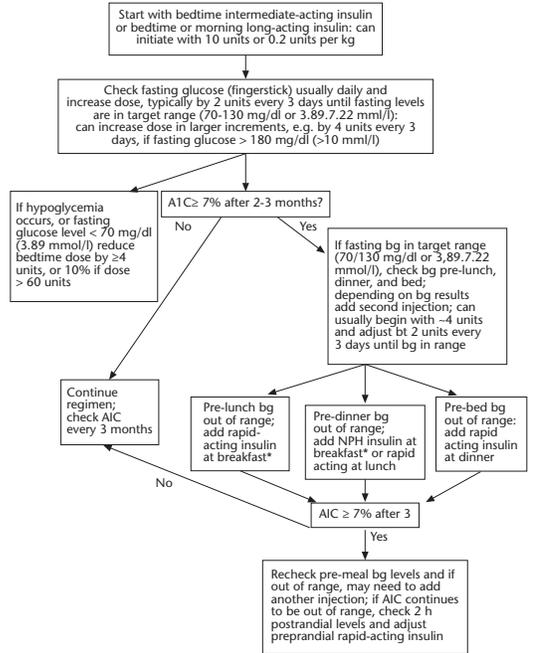
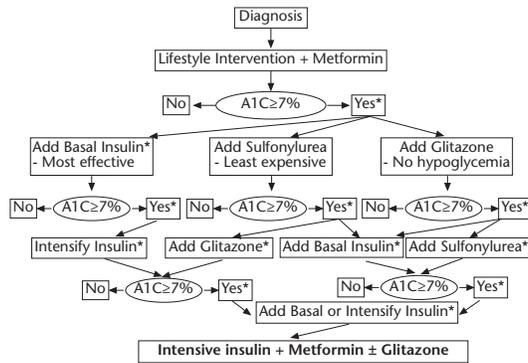
Relativamente ao valor alvo da HbA1c não há estudos que demonstrem que haja um limiar a partir do qual não há mais benefício em baixar a HbA1c e outras sociedades científicas (ACE/AACE) demonstraram ser possível atingir com segurança níveis inferiores a 6,5% com terapêutica combinada³.

A desvalorização da importância da hiperglicemia pós-prandial na elevação da HbA1c, limita a possibilidade do doente atingir o valor alvo preconizado. As excursões pós-prandiais da glicose têm demonstrado maior efeito na elevação da HbA1c que a glicemia em jejum, quando aquela é inferior a 8,4%⁴. Além disso, vários estudos demonstraram uma forte associação entre hiperglicemia pós-prandial, disfunção endotelial e aumento do *stress* oxidativo. O fármaco recomendado para a terapêutica farmacológica inicial (metformina) é pouco eficaz sobre a hiperglicemia pós-prandial; contudo, outros fármacos com eficácia demonstrada no controlo das excursões pós-prandiais da glicemia como a acarbose, glinidas, análogos rápidos de insulina ou as incretinas foram excluídos do algoritmo.

O conceito de que todos os diabéticos tipo 2 têm a mesma patogénese e devem receber o mesmo tratamento não é apoiado por estudos epidemiológicos nem genéticos⁵.

Em resumo, a simplificação, sendo teoricamente uma atitude útil, não permitirá obter, seguramente, sempre os melhores resultados. Este consenso apesar de trazer alguns conceitos interessantes, é demasiado redutor. Atendendo a que o que foi produzido e publicado não passará de um conjunto de recomendações teóricas, em alguns pontos controversa, a abordagem individual das particularidades de cada doente diabético manter-se-á sempre a intervenção-chave para a opção terapêutica mais adequada, em cada momento, na história natural da diabetes tipo 2.

*Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António



REFERÊNCIAS

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-1721.
3. Lebovitz HE: Therapeutic options in development for management of diabetes: pharmacologic agents and new technologies. *Endocr Pract* 2006; 12: 142-147.
4. Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia in type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885.
5. Jellinger PS, Lebovitz HE, Davidson JA;ACE/AACE Outpatient Glycemic Control Implementation Task Force. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A Consensus Statement From the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Response to Nathan et al. *Diabetes Care* 2007; 30(4): e16-7.

RAPID INSULIN ANALOG MIXTURES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

*Henry Schmitt**

Type 2 diabetes is a progressive disease in which β cell function deteriorates.

Treatment has to be progressively intensified for optimal glycaemic control until insulin treatment.

Findings from the UKPDS study have shown that none of the current treatments slowed the rate of β cell function decline¹ so that patients should be informed that insulin treatment will be needed for most of them in the course of care and is not a punishment for poor glycaemic control. The UKPDS study has also shown that there is a linear decrease in risk of complications with better glycaemic control, with no threshold, so that for every 1% reduction in HbA1c, there is a 37% decrease in relative risk of microvascular complications and 14% decrease risk of fatal and not fatal myocardial infarct². Accordingly international guidelines recommend a target HbA1c of < 7% (ADA) or $\leq 6.5\%$ (IDF, ACE).

To achieve good glycaemic control with any insulin regimen, it is important to control both fasting and postprandial glycaemia that contribute each about 50% to the hyperglycaemia after and between the meals in type 2 diabetes³. Control of postprandial hyperglycaemia is especially important because it has been linked to the development of cardiovascular complications⁴. The contribution of fasting and postprandial glycaemia to glycaemic control has been shown to vary in function of HbA1c: between 7.3 and 8.4% HbA1c their contribution is about equal but below 7.3%, postprandial glycaemia has a greater impact⁵.

A number of clinical studies have shown that, even with intensive titration of insulin dose, only about 50% of patients reach glycaemic control targets with one injection of basal insulin at bedtime in combination with oral agents⁶. An ideal insulin regimen should thus include either separate basal and prandial injections (the basal-prandial regimen) or use premixed formulations of a basal and rapid analog insulin before meals⁶. It is important to match the insulin regimen to the individual needs, concerns and capabilities of each patient⁷. The regimen should also be thought as a continuum, starting with one or two injections and escalating to multiple injections.

Results of clinical studies using premixed rapid analog insulins, providing an alternative to a basal prandial regimen will be briefly reviewed.

Rapid-acting insulin analogs, such as insulin lispro and insulin aspart have an earlier peak of action and shorter duration of action than regular insulin. They provide a better control of postprandial glucose excursions and may reduce hypoglycaemia.

Premixed preparations of 25% insulin lispro and 75% insulin NPL or 50% insulin lispro with 50% insulin NPL, a slow acting insulin composed of lispro and protamine, provide an insulin that can control both the prandial and between-meal glycaemia and can be conveniently injected just before meals⁸.

Studies have shown that patients treated with Lispro Mix25 twice a day, before breakfast and dinner, with metformin have a better glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemias than patients treated with one injection of insulin glargine at bedtime and metformin^{9,10}. Combination with metformin is probably important to reach optimal control¹¹.

Such a regimen, injected just before meals, provides also better postprandial glycaemic control than human insulin mixtures administered twice a day, 30 minutes before the breakfast and supper¹².

Patients can thus be started with one injection of basal insulin at bedtime (NPH or glargine) or one injection of LisproMix25 before supper, both combined with metformin⁶ or biphasic insulin

*MD, PhD, Eli Lilly, Brussels

aspart 30¹⁴. While metformin and one injection of LisproMix25 before supper provided equivalent control to metformin and one injection of NPH at bedtime, about 65% of patients needed a second injection before breakfast for optimal glycemic control¹³, similar to about 60% with one injection of biphasic aspart30¹⁴.

Thus a regimen with two injections of LisproMix25 or biphasic aspart30 before breakfast and dinner may be needed for initiating insulin in a majority of patients failing oral therapy.

A starting dose of 10 units per injection is recommended with dosage adjustment every 3-7 days based on prebreakfast glucose values for the presupper injection and on presupper glucose values for the prebreakfast injection dosage adjustment⁷.

Patients with insufficient or deteriorating glycemic control with twice a day injections of LisproMix25 or biphasic Aspart 30 can be intensified to a 3 times per day regimen.

A 3 times daily regimen with biphasic Aspart 30 has been shown to improve glycemic control but with a similar eight point glycemic profile to the twice daily regimen¹⁴.

Depending from the eating habits of the patients (time and calorie content), the use of lisproMix50 that contains a higher proportion of rapid acting lispro closer to the physiological proportion of 50:50, rapid: basal insulins may be ideal.

A regimen comprising two injections of lisproMix50 before breakfast and lunch and one injection of lisproMix25 before supper, in combination with oral agents, has been shown to provide a nearly flat glycemic control under normal dose titration conditions¹⁵. Similar results have been obtained with biphasic aspart 50 before breakfast and lunch and aspart30 before dinner that provided glycemic control equivalent to a basal prandial regimen¹⁶.

In conclusion, the use of rapid-acting insulin analog mixtures can be an alternative to basal insulin and the basal-prandial insulin regimen for initiating and intensifying insulin treatment in patients with type 2 diabetes who have regular lifestyles and/or are unwilling to comply with more intensive blood glucose monitoring and dosage adjustments necessary for optimal glycemic control in a basal prandial regimen.

REFERENCES

1. UKPDS 16. Diabetes 1995; 44(11): 1249-58.
2. Stratton IM et al. (UKPDS 35) BMJ 2000; 321: 405-412.
3. Riddle. Diabetes Care 1990; 13: 676-686.
4. Charpentier et al. Drugs 2006; 66: 273-286.
5. Monnier et al. Diabetes Care 2003; 26(3): 881-885.
6. Rolla, Rakel. Clin Ther 2005; 27: 1113-1125.
7. Hirsch et al. Clin Diabetes, 2005; 23: 78-86.
8. Heise et al. Diabetes Care 1998; 21: 800-803.
9. Malone et al. Clin Ther 2004; 26: 2034-2044.
10. Malone et al. Diabetic Medicine 2005; 22: 374-81.
11. Davidson. Diabetes Care 2005; 494-495.
12. Roach et al. Diabetes Care 1999; 22(8):1258-1261.
13. Holcombe et al. Diabetes 2002; 51(suppl 2): A101.
14. Garber et al. Diab Obes Metab 2006; 8: 58-66.
15. Jacober et al. Diab Obes Metab 2006; 85: 448-455.
16. Ligthelm et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 511-519.

COMO PREVENIR OU ATRASAR A EVOLUÇÃO DA DIABETES TIPO 2

Paula Bogalho*

As epidemias de Obesidade e Diabetes, com o consequente aumento das Doenças Cardiovasculares tornam urgente a adopção de medidas preventivas. A melhoria do controlo metabólico e terapêuticas agressivas para as co-morbilidades associadas, reduzem substancialmente as complicações micro e macro-vasculares, como ficou comprovado na Diabetes tipo 2 (DM2) pelo UKPDS.

Um dos obstáculos na redução das complicações crónicas deve-se ao início tardio da terapêutica, consequência da fase inicial assintomática e muitas vezes não diagnosticada da DM2. Este facto é comprovado pelas complicações micro-vasculares presentes em cerca de 20-25% dos doentes, na altura do diagnóstico. Por outro lado, a doença macro-vascular inicia-se na fase que precede a própria diabetes. É portanto desejável actuar no período pré-diabético, impedindo ou adiando o aparecimento da DM2.

Vários estudos (DaQing, Finish Diabetes Prevention, Swedish-Malmo, DPP, StopNDDM, TRI-POD, Xendos) já comprovam a eficácia de algumas terapêuticas na prevenção primária da DM2. A maior redução na incidência de DM2 obteve-se com medidas não farmacológicas – aumento da actividade física e terapêutica dietética (reduções de 50 a 60%) comparativamente às reduções obtidas com as terapêuticas farmacológicas mais eficazes (metformina – 31%, acarbose – 25%, troglitazona – 55%, orlistat – 37%).

Para maior eficácia na prevenção primária, estas medidas devem ser especialmente dirigidas a indivíduos com risco elevado para a DM2: indivíduos com pré-diabetes (alteração da glicemia de jejum ou intolerância à glucose oral), mulheres com diabetes gestacional prévia, indivíduos com síndrome metabólica ou história familiar de DM2.

Já em presença de DM2, atrasar a sua evolução, diminuindo o aparecimento das complicações tardias, apenas se obtém quando o diagnóstico é precoce e a terapêutica inicial é eficaz e bem tolerada. Os indivíduos com risco elevado para a DM2 devem realizar periodicamente rastreio laboratorial. Após diagnóstico de diabetes deve-se instituir de imediato, medidas farmacológicas associadas à dieta e exercício físico. As medidas gerais mostram ser insuficientes para a maioria dos diabéticos recém diagnosticados. A metformina é o fármaco de 1ª escolha – demonstrou ter benefícios acrescidos na redução (32%) do risco cardiovascular para além da sua eficácia na redução da morbidade e mortalidade (42%) associadas à DM2 (UKPDS).

Qualquer terapêutica, no entanto só é mantida se for percebida como eficaz e bem tolerada pelo próprio diabético. O clínico deve ultrapassar o papel de prescriptor e ambicionar o de educador para que as terapêuticas sejam relevantes para os seus doentes.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Lisboa.

A DIABETES TIPO 2 – O ASSASSINO SILENCIOSO. COMO PREVENIR AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES?

Elisabete Rodrigues*, Ana Margarida Sousa*

A diabetes tipo 2 associa-se a um risco 2 a 4 vezes aumentado de doença cardiovascular, que constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população. De facto, cerca de 80% dos doentes com diabetes tipo 2 morrem por um evento cardiovascular.

A diabetes tipo 2 além de ser um factor de risco independente para doença macrovascular, associa-se frequentemente a outros factores de risco, como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. Assim, os mecanismos responsáveis pela maior morbidade e mortalidade cardiovascular na diabetes mellitus são multifactoriais. Além da elevada prevalência de factores de risco convencionais, estão presentes outros mecanismos importantes como a insulino-resistência e hiperinsulinismo, hiperglicemia, hipercoagulabilidade, aterosclerose subclínica, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia e insuficiência renal.

Mas as alterações da tolerância à glicose e factores de risco tradicionais associados, tais como dislipidemia e hipertensão arterial, podem manifestar-se muitos anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus, o que é facilmente explicável pelo papel central da insulino-resistência na fisiopatologia desta doença. Assim, obesidade, anomalia da glicemia em jejum, diminuição da tolerância à glicose e diabetes tipo 2 constituem um espectro contínuo de risco cardiovascular acrescido.

Actualmente, reflexo da elevada prevalência de obesidade, a diabetes tipo 2 atinge proporções de uma verdadeira epidemia, e segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, em 2025 prevê-se que haja 300 milhões de diabéticos em todo o mundo. Esta epidemia de diabetes implicará inevitavelmente uma epidemia de doença cardiovascular, com impacto significativo em termos económicos e de saúde pública.

Devido a estas proporções epidémicas de diabetes a nível mundial, a prevenção da diabetes mellitus pode ser a estratégia mais eficaz para prevenir as complicações cardiovasculares. Em particular recomendam-se as medidas de alteração do estilo de vida com aumento de actividade física e medidas dietéticas visando uma perda de peso de 5-10%, as quais demonstraram reduzir significativamente o risco de diabetes em doentes com hiperglicemia intermédia em vários estudos, nomeadamente o *Finnish Diabetes Prevention Study* e o *Diabetes Prevention Study (DPP)*. Existe igualmente evidência que apoia o papel da intervenção farmacológica na prevenção da diabetes tipo 2, com fármacos como a metformina (DPP), acarbose (STOP-NIDDM) e tiazolidinedionas (DREAM-rosiglitazona). Num consenso recente da *American Diabetes Association* sobre rastreio de pré-diabetes recomendam-se medidas de modificação de estilo de vida para os doentes que tenham anomalia de glicemia de jejum (AGJ) e/ou diminuição de tolerância à glicose (DTG); contudo deve considerar-se a utilização de metformina (850 mg, 2x/dia) nos doentes que tenham simultaneamente AGJ e DTG bem como 1 ou mais dos seguintes critérios: a) idade < 60 anos; b) IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$; c) história de diabetes em familiar de 1º grau; d) Triglicéridos elevados; e) C-HDL baixo; f) Hemoglobina glicada (A1c) > 6%.

Nos doentes diabéticos a redução do risco aumentado de doença cardiovascular requer uma abordagem multifactorial, como se demonstrou no estudo STENO-2. De facto, a evidência disponível sugere que tal se consegue através do controlo glicémico intensivo e do tratamento agressivo de outros factores de risco cardiovascular, tais como dislipidemia, hipertensão e tabagismo. É necessário avaliar os factores de risco cardiovascular, pelo menos anualmente, e tratá-los intensivamente de acordo com as recomendações específicas.

Nos 2 quadros seguintes resumem-se os objectivos a atingir em doentes diabéticos sem e com doença cardiovascular.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Faculdade de Medicina

QUADRO 1 – Recomendações para diabetes tipo 2 sem doença cardiovascular

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80 mmHg Disf. renal < 125/75 mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa	mmol/l mg/dl
Jejum	< 6.0 < 108
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8 < 140
Colesterol total	< 4.5 < 175
C-LDL	< 1.8 < 100
C-HDL	> 1.0 (M); >1.2 (F) >40; 46
Triglicérideos	< 1.7 < 150
Colesterol não HDL	< 130
Antiagregante	Sim (se existir 1+ factor risco CV) ou idade > 40 anos

QUADRO 2 – Recomendações para diabetes tipo 2 com doença cardiovascular

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80 mmHg Disf. renal < 125/75 mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa	mmol/l mg/dl
Jejum	< 6.0 < 108
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8 < 140
Colesterol total	< 4.5 < 175
C-LDL	< 1.8 < 70
C-HDL	> 1.0 (M); >1.2 (F) >40; 46
Triglicérideos	< 1.7 < 150
Colesterol não HDL	< 100 mg/dl
Antiagregante	Obrigatório

BIBLIOGRAFIA

- ESC and EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Eur Heart Journal 2007; 28: 88-136.
- C. Berry, JC Tardif et al. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I: Recent advances in prevention and non-invasive management. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 631-42.
- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2007. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 1): S4-S21.
- D. Nathan, M. Davidson, R DeFronzo et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753-9.

Encontros com o Especialista (1)

COMO ACTUAR PERANTE O NÓDULO DA TIRÓIDE

Francisco Carrilho*

INTRODUÇÃO

Os nódulos da tiróide com diâmetro superior a 10-15 mm são um frequente problema clínico. A deficiência em iodo é, em grande parte do mundo, a principal causa do desenvolvimento de uma tiróide nodular. Nos países sem deficit de iodo as causas são de natureza genética e outras.

A prevalência dos nódulos da tiróide depende do método utilizado no diagnóstico. Quando o diagnóstico é feito pela palpação os nódulos da tiróide estão presentes em 4-7% da população nos países sem deficit de iodo; com a ecografia a prevalência dos nódulos da tiróide é muito maior, sendo positiva em 30-50% da população.

Apenas 5-10% dos nódulos da tiróide são malignos e o risco de malignidade é igual para nódulos do mesmo tamanho, sejam ou não palpáveis.

O principal objectivo na avaliação dos nódulos da tiróide é identificar os nódulos com alto risco de serem carcinomas da tiróide e, por isso, necessitarem de tratamento cirúrgico, de tratamento com I¹³¹, de tratamento médico e também do seguimento e avaliação periódicas.

DIAGNÓSTICO

História e Exame Físico

Há poucos factores de risco para o cancro da tiróide que possam ser identificados através da história pessoal e do exame físico. O único verdadeiro factor de risco conhecido é a exposição a radiações ionizantes durante a infância. Os outros são: idade antes dos 20 anos ou depois dos 60 anos, sexo masculino, história familiar de carcinoma da tiróide, rouquidão ou crescimento rápido do nódulo.

O exame físico do nódulo da tiróide deve incluir avaliação das dimensões, consistência e fixação a estruturas adjacentes; deve também ser feita a pesquisa de adenopatias cervicais. A avaliação clínica não permite o diagnóstico diferencial benignidade *versus* malignidade.

Historicamente acreditava-se que o nódulo único tinha maior risco de malignidade do que o bócio multinodular. Contudo múltiplos estudos têm demonstrado que o nódulo único ou o bócio multinodular têm igual prevalência de malignidade.

Avaliação Laboratorial

A TSH é o primeiro doseamento a fazer. Se a TSH é normal ou está aumentada deverá ser feita uma citologia aspirativa do nódulo. Se a TSH é inferior ao normal é necessário fazer um cintigrama da tiróide para saber se o nódulo é hiperfixante, normofixante ou não fixante. O doseamento, em rotina, da calcitonina e tireoglobulina não está indicado.

Imagiologia

A ecografia é o exame mais utilizado pois é barato, com boa capacidade de resolução e de fácil acesso. Raramente é necessário recorrer a outros exames como tomografia ou ressonância magnética.

Há características ecográficas do nódulo da tiróide que são mais frequentes quando o nódulo é maligno: hipocogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, ausência de halo e vas-

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital da Universidade de Coimbra

cularidade intranodular. Nenhuma das características ecográficas tem suficiente sensibilidade e especificidade capazes de fazerem o diagnóstico de malignidade. A ecografia não pode, em caso algum dispensar a citologia aspirativa que é indispensável na avaliação do nódulo da tiróide. A ecografia é também frequentemente utilizada para fazer a citologia aspirativa ecoguiada. Esta técnica está indicada e é particularmente útil nos nódulos não palpáveis, nas citologias aspirativas previamente não diagnósticas e nos nódulos quísticos.

Na era da ecografia a cintigrafia do nódulo da tiróide está limitada à avaliação da funcionalidade do nódulo. O I^{131} indica a capacidade do nódulo em transportar e organificar o iodo enquanto o tecnésio apenas reflete a capacidade de transporte do iodo. Em geral os nódulos quentes hiperfixantes são benignos e não requerem citologia aspirativa. Já os nódulos iso ou hipofixantes necessitam da citologia aspirativa para o diagnóstico diferencial benignidade/malignidade.

Citologia Aspirativa

A citologia aspirativa é indispensável no estudo da grande maioria dos nódulos da tiróide. Tem sensibilidade e especificidade muito altas no diagnóstico diferencial malignidade/benignidade o que permitiu uma redução muito significativa no número de tireoidectomias totais para tratamento do nódulo da tiróide e a identificação mais precisa e electiva dos nódulos malignos.

A prática regular na aspiração do nódulo e a colaboração de um citologista experiente são muito importantes para a obtenção de bons resultados. O diagnóstico citológico pode ser apresentado de diferentes formas mas em regra classifica os nódulos em quatro categorias: nódulo benigno (60-70%), tumor folicular e suspeito de malignidade (15-20%), maligno (5-10%) e insuficiente para diagnóstico (10-20%). O diagnóstico de tumor folicular representa a maior limitação da citologia aspirativa pois não é citologicamente possível, nestes casos, fazer o diagnóstico diferencial malignidade/benignidade. O diagnóstico de carcinoma folicular requer que se prove a invasão vascular ou capsular que apenas o exame histológico após tireoidectomia permite. Também o diagnóstico citológico de suspeito de malignidade obriga a tireoidectomia.

TRATAMENTO

O tratamento cirúrgico está indicado nos nódulos com diagnóstico citológico de malignidade, de tumor folicular e de suspeito de malignidade. Quando o diagnóstico citológico é de insuficiente a citologia deverá ser repetida de preferência ecoguiada. Se persiste o diagnóstico de insuficiente está indicada a cirurgia.

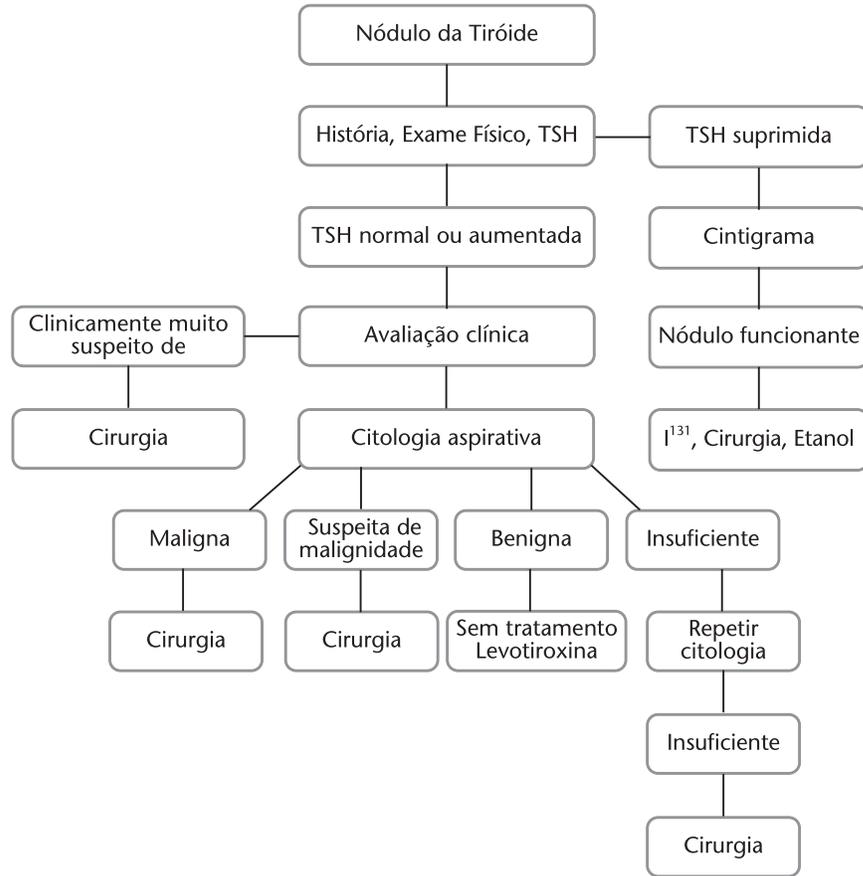
Nos nódulos com diagnóstico citológico de benignidade há 5% de falsos negativos pelo que se recomenda vigilância médica e ecografia periódicas com repetição da citologia aspirativa se o nódulo crescer.

O tratamento médico com levotiroxina para redução das dimensões é historicamente recomendado para o tratamento do nódulo da tiróide com doseamentos normais da TSH e T4 livre. No entanto diversas meta-análises têm demonstrado a reduzida capacidade da levotiroxina na redução das dimensões do nódulo da tiróide. A possível eficácia da levotiroxina obriga à utilização de doses que suprimem a TSH o que reduz a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fibrilhação auricular, principalmente em populações idosas. Apenas se aconselha a utilização da levotiroxina por um curto período de tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-141.
2. Utiger R. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *NEJM* 2005; 352, 23: 2376-2378.
3. Hegedus L. The thyroid nodule. *NEJM* 2004; 351, 17: 1764-1771.

Algoritmo no Diagnóstico e Tratamento do Nódulo da Tiróide



Encontros com o Especialista (1)

COMO PREVENIR AS LESÕES DO PÉ DIABÉTICO

E. Vinha*, A.I. Oliveira*, N. Faria*, P. Folhadela*

Estima-se que actualmente existam mais de 150 milhões de diabéticos em todo o mundo e com tendência para aumentar, constituindo já uma autêntica epidemia. O Pé Diabético, a complicação crónica da diabetes mellitus que mais internamentos provoca, com internamentos geralmente bastante prolongados, terminando muitas vezes na amputação dum membro inferior ou parte dele, representa um enorme peso para o doente, para a sua família e para a sociedade, com todos os custos económicos e sociais daí resultantes.

Em doentes diabéticos mais de 80% das amputações não traumáticas dos membros inferiores são precedidas de úlcera. Para o aparecimento desta úlcera contribuem duas entidades importantes: a neuropatia e a isquemia. No entanto quer o pé neuropático quer o pé neuroisquémico normalmente não ulceram de modo espontâneo. Necessitam da contribuição dum factor extrínseco (uso dum sapato inadequado) ou intrínseco (existência duma deformidade). Com programas de rastreio e tratamento adequados a grande maioria das amputações pode ser evitada. A redução do risco da neuropatia consegue-se com uma adequada compensação glicémica. A prevenção da isquemia, para além do controlo glicémico, depende também do tratamento da hipertensão arterial, da dislipidemia e da abstenção tabágica. A importância do terceiro factor, extrínseco ou intrínseco, minimiza-se com uma educação terapêutica eficaz em relação aos cuidados a ter com os pés e com uma distribuição adequada das pressões de apoio anormais, condicionadas pelas deformidades existentes, através do uso de calçado apropriado, muitas vezes com a ajuda de palmilhas ajustadas a essas deformidades.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

18/05/2007 · SEXTA-FEIRA

AVANÇOS NA TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE

Davide Carvalho*

A osteoporose resulta de uma perda do equilíbrio do normal processo acoplado de absorção/reabsorção. A maioria dos fármacos usados no tratamento da osteoporose é anti-reabsortivo (estrogénios, SERMS, bifosfonatos). Recentemente, a teriparatida, análogo da PTH, foi o 1º estimulante da formação. O ranelato de estrôncio (RE) é inovador e único com duplo mecanismo de acção. O RE, um fármaco activo por via oral consistindo de 2 átomos de estrôncio estável e uma metade orgânica (ácido ranélico), aumenta a formação óssea e inibe a reabsorção óssea em animais. Num ensaio clínico a 2 anos de 353 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e pelo menos uma fractura vertebral que foram aleatoriamente distribuídas para RE ou placebo, a densidade mineral óssea da coluna lombar aumentou de forma dose-dependente (o efeito máximo foi observado com a maior dose usada, 2 g/dia. No segundo ano do estudo, o risco de novas fracturas vertebrais diminui no grupo das 2 g/dia. Num 2º ensaio dos mesmos investigadores, 1649 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e pelo menos uma fractura vertebral foram aleatoriamente distribuídos para receber ranelato de estrôncio (2 g/dia) ou placebo durante 5 anos [73]. O risco de novas fracturas vertebrais foi diminuído significativamente em 41% no período de avaliação aos 3 anos (21 versus 33 %; RR=0,59, IC 95% 0,48; 0,73; número de indivíduos necessário tratar para prevenir uma fractura=9). Para além disso, a densidade mineral óssea aumentou 14 e 8% na coluna lombar e colo de fémur, respectivamente, comparado com o placebo. Mais doentes no grupo do RE tiveram diarreia (6 versus 4%), mas tal desapareceu aos 3 meses de terapêutica, e não houve diferenças na incidência de outros efeitos adversos graves. Num ensaio maior de 5091 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose aleatoriamente distribuídas para RE (2 g/dia) ou placebo, o risco relativo de fracturas não vertebrais foi diminuído em 16% no grupo tratado com estrôncio. Num grupo de alto risco (*score T* < -3,0 ao nível basal), o risco relativo de fracturas vertebrais e da anca foram diminuídos em 39 e 36%, respectivamente, com estrôncio comparado com placebo. Quando os investigadores juntaram estes com os anteriormente publicados 2, calcularam o efeito do estrôncio era independente da DMO basal, idade, tabagismo, ou número de fracturas vertebrais. Uma meta-análise de 4 ensaios (incluindo os 3 descritos) concluíram que há evidência que o ranelato de estrôncio é eficaz na redução de fracturas vertebrais, e não vertebrais. Aos 5 anos, no estudo SOTI, o RE reduz o risco de novas fracturas vertebrais em 33% (RR=0,67; IC95% [0,55;0,81] p<0,001). No estudo TROPOS demonstrou uma redução de 24% nas fracturas vertebrais (RR 0,76, IC 95% [0,65;0,87], p<0,001) e 15% das não vertebrais (RR0,85, IC 95% [0,77;0,99], p=0,03). Em conclusão, o ranelato de estrôncio é uma terapêutica de primeira linha, eficaz e bem tolerada para tratamento de mulheres com osteoporose estabelecida.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

CLINICAL MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS:

A NEW AND INDEPTH PERSPECTIVE

Alberto de Leiva*

DM-2 is a chronic disorder of glucose homeostasis characterized by hyperglycemia and impaired insulin action with abnormal insulin secretion as well as increased rates of hepatic glucose production. Multiple genetic abnormalities and ethnic variation may be involved, as well as environmental factors related to life style. Increased BMI and central fat are associated with increased risk of DM-2. Lack of fiber intake, and high glycemic index are influential nutritional factors. The risk of DM may be reduced in people with IGT with weight loss, diet and physical exercise. Metformin (500-2550 mg/día) achieved a 32% of risk reduction for diabetes complications, a 42% RR for diabetes –related death, and a 36% RR for all cause-mortality (UKPDS, 1988). It is recommended as the first-line oral agent for use in DM-2; it reduces HbA1c by 1-2%. All second-generation sulfonylureas reduce glucose levels and are comparable in efficacy, lowering HbA1c by 1-2%. Insulin therapy should not be delayed in DM-2. There is not evidence indicating that the use of insulin increases CV risk (UKPDS).

Both men and women across all age groups with diabetes are at 2-4 times higher risk of death from CVD. Plasma glucose predicts development of CVD. Each 1% rise in HbA1c is associated with 15% increased in the incidence of MI. Microalbuminuria is associated with CVD. Aspirin reduces CV events like in non-diabetic subjects. It is recommended to achieve LDL-c levels < 100 mg/dL (2.6 mmol/L). The use of statins is effective in primary and secondary interventions. Lowering TG and raising HDL with fibrates may also reduce CV events. Thrombolytic therapy reduces mortality after acute MI in diabetic subjects. Primary angioplasty appears to be superior to thrombolysis in diabetic patients with MI. Patients with DM-2 are at increased risk of surgical complications, restenosis, death after coronary bypass graft. In diabetic patients with multivessel coronary disease, CABG is recommended over angioplasty. The use of IIT after MI reduces mortality in DM-2 by 29%, although does not prevent recurrent MI (DIGAMI, 1995). IT prevents the development of progressive retinopathy in DM-2. Control of BP reduces the rate of progression of retinopathy and visual loss in 30% by people with DM-2. Patients older than 40 with severe NPDR will benefit from photocoagulation (UKPDS). Focal photocoagulation reduces future visual loss in patients with macular edema, regardless of the severity of NPDR. Currently there are not pharmacologic therapeutic modalities that reverse or cure diabetic neuropathy. With IT detectable neuropathy is reduced in patients with DM-2. Amitriptyline, nortriptyline, and desipramine are useful in the treatment of painful neuropathy. Tricyclic antidepressants are also useful for the treatment of pain secondary to lumbar plexopathy. Gabapentin, phenytoin, carbamazepine and capsaicin are effective in controlling painful neuropathy. Mexiletine is also effective in high doses (up to 675 mg/d). Determination of microalbuminuria shows a high sensitivity and specificity for screening purposes. In DM-2, hypertension precedes diabetic nephropathy by years, and proteinuria is frequently present at diagnosis. Approximately 12-20% of all renal biopsies performed in patients with DM-2 with proteinuria are due to non-diabetic etiology. Tight glycemic control leads to a 33% RR reduction for the development of macroalbuminuria in DM-2. Metaanalysis on the effect of BP control on proteinuria demonstrated that 10 mm Hg drop (ACE inhibitors) was adequate to show a significant reduction of proteinuria. Intensive BP control below 144/82 mm Hg led to RR of microalbuminuria over 6 years (UKPDS). Common recommendations point out the adjustments of the management plan to achieve normal or near-normal glycemia with HbA1c < 7.0 – 6.5%. The achievement of these targets is not an easy task. Beta-cell failure in DM-2 is progressive, declining with time. About 50% of patients initially treated with SU will require insulin therapy by 6 years,

*Professor of Medicine. Dpt of Endocrinology and Diabetes. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma. Barcelona, Spain

and almost 80% will need insulin by 9 years. Both patients and physicians feel the misperception that starting insulin means personal failure. Reluctance to initiate insulin contributes to prolong periods of poor glycemic control and ultimate to increase the risk for diabetes complications. It happens, very often, that after initiating an insulin regimen is not efficiently titrated. When insulin is introduced, appropriate dietary advice to decrease caloric consumption is needed. In addition, an exercise programme will also help, not only to prevent weight gain, but as insulin sensitizer.

The majority of type 2 diabetic individuals do not achieve and/or maintain glycemic targets. Reluctance to early initiation of insulin, limitations of traditional therapeutic regimens, psychological barriers to insulin treatment, are main implicated factors. Innovative management approaches are needed to increase the effectiveness of treatment. Advances in new organizational aspects of diabetes care may be demonstrated successful. Frequent insulin adjustments, information technology and computer decision models, continuous communication between patient and health care providers may substantially contribute to improvement of HbA1c in the next future.

INCRETIN AND GLUCOSE CONTROL FROM CONCEPT TO CLINICAL APPLICATION

*Carolyn F Deacon**

Incretins are hormones released by endocrine cells in the small intestine following food ingestion, which enhance meal-stimulated insulin secretion. In man, the two main incretin hormones are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Together, they are responsible for the incretin effect, which is the phenomenon whereby orally administered glucose stimulates insulin secretion to a greater extent than glucose given intravenously to produce identical elevations in blood glucose levels. In healthy humans, the incretin effect accounts for up to 70% of the rapid postprandial insulin response. GLP-1 stimulates insulin secretion glucose-dependently, meaning that its effect becomes less as normoglycaemia is approached. In addition to its effects on insulin secretion, GLP-1 enhances all steps in insulin biosynthesis and up-regulates the expression of the insulin gene as well as the expression of other genes essential for β -cell function. It has trophic effects on β -cells, stimulating replication and differentiation and inhibiting apoptosis, and in experimental animals, this results in increased β -cell mass. GLP-1 inhibits glucagon secretion, also glucose-dependently, so that hepatic glucose production is reduced. In the gastrointestinal tract, GLP-1 decelerates the rate of gastric emptying, resulting in a slower delivery of nutrients for absorption and thereby minimising postprandial glucose excursions. Furthermore, it has effects on satiety and appetite, leading to a reduction in food intake and, in the longer term, to body weight loss. Like GLP-1, GIP also glucose-dependently stimulates insulin secretion and has proliferative and anti-apoptotic effects on the β -cell, but it does not inhibit glucagon secretion and has little effect on gastric emptying or food intake.

Type 2 diabetes is a progressive disease, characterised by both α - and β -cell dysfunction. The resultant inappropriate pancreatic islet hormone secretion relative to prevailing blood glucose concentrations, in the setting of insulin resistance, leads to further deterioration in islet function and results in progressive hyperglycaemia. In type 2 diabetes, the incretin effect is diminished, such that both the enhancement of insulin and the suppression of glucagon secretion by oral glucose is impaired. Secretion of GLP-1 in response to food is decreased, whereas secretion of GIP is relatively normal (or only slightly impaired). Furthermore, the actions of the incretin hormones are also reduced. The effects of GLP-1 are preserved, although its potency is reduced, while the effects of GIP are absent (or grossly impaired). These defects are believed to arise largely as a consequence, rather than a cause, of diabetes. Nevertheless, despite its lower potency, administration of exogenous GLP-1 to patients with type 2 diabetes can restore β -cell sensitivity to glucose so that glucose-induced insulin secretion and glucose homeostasis is improved. This, together with the inhibition glucagon secretion, leads to beneficial effects on glucose homeostasis.

Native GLP-1 cannot be used therapeutically because it is rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Two approaches to overcome this drawback are the development of longer-acting analogues of GLP-1 which are resistant to DPP-4 cleavage (the incretin mimetics), and the use of inhibitors of DPP-4 to enhance levels of the endogenously secreted active incretins (the incretin enhancers). Both approaches can be described as incretin-based, and they correct the impaired insulin and inappropriate glucagon secretion to improve the insulin: glucagon ratio, thereby enhancing glucose uptake and reducing hepatic glucose output. Both fasting and postprandial glucose concentrations are targeted, giving clinically meaningful reductions in glycated haemoglobin. Moreover, because these actions are glucose-dependent, any risk of hypoglycaemia is minimised. β -cell function (as assessed by indices of insulin secretion, measures of β -cell sensitivity, proinsulin: insulin ratio, homeostasis model assessment [HOMA- β]) also improves, and insulin

*Department of Medical Physiology, Panum Institute, University of Copenhagen, Denmark.

sensitivity increases, although this is likely to be secondary to reductions in glucolipototoxicity and associated general improvements in metabolism. Additionally, the incretin-based approach may have the potential to affect β -cell mass, although this has so far only been demonstrated in preclinical studies. Nevertheless, despite the similarities between the two approaches, there are also fundamental differences between them. The analogues are peptides which must be given by subcutaneous injection, whereas the inhibitors are small molecules suitable for oral administration. The analogues target selectively the GLP-1 receptor, while the inhibitors enhance concentrations of both endogenously secreted incretins. Analogue administration raises agonist plasma concentrations into the pharmacological range, in contrast to the 2-3-fold increase in active GLP-1 and GIP seen after DPP IV inhibition, and whereas the analogues result in sustained high peripheral plasma concentrations, the inhibitors enhance the normal diurnal release pattern (tonic basal secretion with peaks associated with meal times). This means that DPP IV inhibitors are likely to potentiate the physiological role of the incretins, whereas the analogues may take advantage of the more pharmacological actions of GLP-1, and may explain why delayed gastric emptying, weight loss and some side effects (e.g. nausea, diarrhoea) are seen with the analogues but not the inhibitors. Compounds from both classes have recently been approved for treatment of type 2 diabetes.

SITAGLIPTINA: UM INIBIDOR SELECTIVO DO DPP-4 PARA O TRATAMENTO DA DIABETES T2

Manuela Carvalho*

Os inibidores da dipeptil-peptidase-4, representam uma nova classe terapêutica na DMT2, bem tolerada eficaz e de posologia confortável (toma única diária). A sitagliptina é um inibidor altamente selectivo da enzima de degradação DPP-4, que inibe de forma dose dependente a actividade da DPP-4, permitindo um aumento do GLP-1 e do GIP endógenos. Esta acção permite uma estabilização das formas activas destas hormonas (incretinas). Estudo em pessoas com DMT2 concluíram que os inibidores da DPP-4 permitiam diminuir o aumento da glicemia nos períodos pós-prandiais, a glicemia do jejum e a hemoglobina glicada (A1c). Estas acções foram conseguidas em períodos de 12 e 24 semanas, sem efeitos secundários, com baixa incidência de crises de hipoglicemia, e com efeito neutral sobre o peso. Vários estudos realizados até ao momento demonstraram a eficácia da sitagliptina (Januvia®), em monoterapia, em terapia conjunta com a metformina e glitazonas. Estudos feitos em comparação com sulfonilureias mostraram que a sitagliptina não era inferior ao comparador, nem interferia com a acção deste. Em nenhum dos estudos efectuados foram encontrados efeitos adversos superiores aos do placebo. Igualmente foi estudado o padrão de secreção de insulina, tendo sido evidenciado o seu incremento, avaliado através dos níveis de péptido C, e dos modelos matemáticos HOMA-B e QUICKI. A sitagliptina é o único inibidor da DPP-4 aprovado pela FDA (Outubro, 2006) e pela EMEA (Março, 2007) para ser utilizado na DMT2 em monoterapia ou em combinação com a metformina e glitazonas em dose oral única de 100 mg/dia.

*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. HUC.

OBJECTIVOS DO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA

*Isabel Paiva**

Os objectivos do tratamento da acromegalia são de vários níveis:

- remoção total do adenoma
- normalização da secreção hipofisária
- regressão total das alterações induzidas pela hipersecreção hormonal (dismorfias, organomegalias e perturbações metabólicas)
- recuperação da normal esperança de vida

As armas de que dispomos para atingir estes objectivos são: a cirurgia, os fármacos e a radioterapia.

A remoção cirúrgica de um adenoma não invasivo permite com frequência a descompressão das estruturas neurológicas vizinhas e a recuperação funcional da função hipofisária. A normalização da secreção de GH leva, ao longo de meses ou anos, à regressão progressiva das alterações clínicas, inclusivamente das fisionómicas, que poderão ser totais se tiverem sido pouco acentuadas e de duração relativamente curta.

Nos casos de adenomas invasivos, a possibilidade de remoção total é mais reduzida, tendo a cirurgia eventualmente como único objectivo a redução da massa tumoral.

Nestes casos, antes ou após a cirurgia é indicada a utilização de fármacos com capacidade de redução da secreção hormonal e também do volume do tecido tumoral: os análogos da somatostatina e os agonistas dopaminérgicos. O objectivo é trazer os níveis de GH e IGF1 para os limites da normalidade, melhorando a sintomatologia do doente e reduzindo a probabilidade de complicações de longo prazo, nomeadamente decorrentes de patologia cardiovascular, osteoarticular, neoplásica e metabólica (particularmente a diabetes).

Nos casos resistentes a todas estas abordagens terapêuticas, em que a secreção hormonal se mantém elevada ou em que o adenoma mantém crescimento, a opção restante é a radioterapia (incluem-se também neste grupo os doentes com contra-indicação à cirurgia ou aos fármacos referidos e também aqueles que os recusam). Aqui, os objectivos são a redução progressiva da secreção hormonal e do volume do tecido tumoral. Sabe-se que esta evolução demorará meses ou anos e que poderá levar à insuficiência da secreção ante-hipofisária concomitantemente com persistente anomalia da secreção de GH, quer devido a níveis ainda elevados, quer já insuficientes.

Durante o período de espera da eficácia da radioterapia poderá ser necessário manter terapêutica farmacológica, nomeadamente com utilização de antagonistas da hormona de crescimento. Estes, através do bloqueio a acção da GH reduzem de modo acentuado os níveis de IGF1, e permitem o controlo da maioria dos seus efeitos sistémicos.

Conclui-se pois, que os objectivos do tratamento da acromegalia dependem muito da situação na altura do diagnóstico. Torna-se evidente a enorme importância da suspeita clínica por parte de todos os que podem eventualmente ser chamados a tratar estes doentes, nomeadamente na valorização dos vários tipos de queixas decorrentes das complicações motivadas pelo excesso da GH.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra

ACROMEGALIA HÁ NOVIDADES NO TRATAMENTO MÉDICO?

Fátima Borges*

A Acromegalia é uma doença rara (prevalência em Portugal calculada em cerca de 70 a 80 casos por milhão). Resulta do excesso de produção de hormona de crescimento e de IGF1, habitualmente secundária à presença de um tumor hipofisário. Para além dos efeitos compressivos do tumor os doentes apresentam alterações marcadas a nível da aparência e morbilidades tais como alterações ósseas, hipertensão arterial e diabetes mellitus, entre outras. Esta doença apresenta uma mortalidade aumentada predominantemente associada à doença cardiovascular. Estudos recentes tendem a mostrar uma normalização na mortalidade quando se reduz os níveis da hormona de crescimento para valores inferiores a 2,5 ng/ml.

É vital em cada doente com acromegalia definir cuidadosamente um plano de tratamento na tentativa de descomprimir o tumor, aliviar os sintomas sistémicos e tratar os factores de risco cardiovasculares reduzindo assim a mortalidade.

Os consensos internacionais mais recentes continuam a definir como primeira linha de tratamento a cirurgia. No entanto, outros estudos têm revelado que o tratamento médico como primeira opção não deverá ser excluído principalmente nos doentes em que as características do tumor impedem uma provável cura cirúrgica, nos doentes com co-morbilidades que possam por em risco a vida e nos casos de recusa. A radioterapia externa hipofisária usada desde há muitos anos no tratamento complementar da acromegalia tem-se revelado eficaz no controlo da secreção da GH. No entanto os riscos de alterações na visão, tumores cerebrais secundários e efeito sobre as áreas cognitivas bem como o hipopituitarismo devem ser pesados com cuidado quando tratamos doentes com uma sobrevida esperada longa.

Desde os anos cinquenta que o tratamento médico destes quadros começou a ser considerado. Os estrogéneos, única arma terapêutica desses primeiros tempos não se revelaram eficazes. Nos anos setenta surgiram os agonistas dopaminérgicos que normalizam os valores de GH apenas numa reduzida percentagem de doentes, principalmente os que apresentam valores basais mais baixos. A introdução mais recente de um novo dopaminérgico, a cabergolina, constitui uma melhoria no controlo dos valores, normalizando-os no entanto apenas numa reduzida percentagem. Com a identificação da somatostatina, surgiu a possibilidade de desenvolvimento de agonistas desta hormona que tem vindo a constituir um forma eficaz de controlo da GH e IGF1 em pelo menos 60% dos doentes.

O antagonista do receptor da GH (GHR) é a mais recente modalidade terapêutica no tratamento da acromegalia. Trata-se de um molécula de GH alterada que fixando-se nos receptores suprime a respectiva activação com a consequente inibição da produção de IGF1. Em doses progressivamente crescentes é possível obter-se normalização dos valores de IGF1 em 97% dos casos.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HGSA

ALGUMAS TEORIAS E FACTOS DO ENVELHECIMENTO

*Henrique Almeida**

No envelhecimento há uma redução progressiva da capacidade funcional de organismos, células e também moléculas. Apesar da observação generalizada deste fenómeno, a sua explicação, gerou muitas teorias, algumas mecanísticas, tais como a do antagonismo pleiotrópico, a do “disposable soma”, a dos radicais livres e, recentemente, a da fiabilidade dos sistemas.

Não obstante o seu valor, é fundamental objectivar a redução funcional, que se estabelece depois da 3^a-4^a década de vida. Diversos estudos funcionais, analíticos, histológicos e outros, mostram que os máximos se atingem de facto nessa ocasião.

Às células e organismos, o envelhecimento impõe um limite à longevidade e esta torna-se o dado objectivo mais simples de avaliar. Os sistemas com envelhecimento acelerado ou com envelhecimento retardado (isto é, longevidade aumentada) são por isso bons exemplos de estudo. Para um caso e outro, em seres humanos, outros mamíferos e seres tão simples como leveduras, nemátodes e moscas, evidenciaram-se factores genéticos subjacentes à longevidade. Algumas doenças humanas cursam com longevidade muito reduzida à custa da inactivação de alguns genes; em outros seres, algumas estirpes têm longevidade aumentada ou diminuída em consequência da inactivação ou da sobre-expressão de genes, por vezes manipulados para o efeito. Muitos genes do envelhecimento assim chamados, codificam proteínas com acções modestas em pontos discretos do metabolismo celular. Tal facto veio dar enorme projecção ao estudo de pequenas moléculas, como sirtuinas e outros péptidos. Em linha com estes achados, o único meio de prolongar a vida sem manipulação genética é a restrição calórica, amplamente testada em várias espécies. Os estudos em seres humanos produziram resultados condizentes, apoiando a hipótese de que a atenuação dos processos metabólicos parece ser a causa subjacente à longevidade.

*Laboratório de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Medicina do Porto. Instituto de Biologia Molecular e Celular, IBMC, Porto.

PSICOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

Miguel Pereira

O envelhecimento da população é um fenómeno que abrange praticamente todos os países e na consolidação da sua génese estão os avanços da Medicina, o aumento da esperança de vida e a diminuição da natalidade.

A psicologia do envelhecimento aborda o ser humano e compara a estrutura e o funcionamento dos diferentes domínios psicológicos da criança, do adulto e do idoso, estudando também a senescência e a senilidade. Porém, o que é, e quando se inicia o envelhecimento? Segundo Fontaine (2000), "O envelhecimento é um processo diferencial (muito variável de indivíduo para indivíduo) que revela simultaneamente dados objectivos (degradações físicas, diminuição tendencial dos funcionamentos perceptivos e mnésicos), e também dados subjectivos que constituem de facto a representação que a pessoa faz do seu próprio envelhecimento". Atendendo a isto, poder-se-à considerar a existência de vários tipos de envelhecimento e de várias idades que poderão demarcar o seu início. Mas na generalidade o envelhecimento inicia-se com a perda do papel de agente activo e trabalhador, e é já comum encontrar na literatura expressões do tipo: velhos-novos dos 65 aos 75 anos, velhos-médios dos 76 aos 85 anos, e velhos-velhos a partir dos 85 anos. Contudo, o factor idade, por si só, pode ser portador de alguma controvérsia, visto depararmos por vezes, com pessoas com a mesma idade cronológica e diferentes estados de velhice. Este facto levou Birrem e Cuningham (1985) a considerar que um indivíduo não tem uma, mas sim três idades distintas: a idade biológica, a idade social, e a idade psicológica.

O ramo da Psicologia que se debruça sobre o envelhecimento vai buscar muitos conhecimentos à Neurologia, e aos processos neurológicos, para tentar analisar de que forma estes se repercutem nas representações do indivíduo e conseqüentemente nos seus comportamentos. Como tal, ao falarmos de envelhecimento psicológico temos necessariamente de abordar o envelhecimento do sistema nervoso, desde o nível molecular, e o aparecimento de placas senis, até ao nível estrutural, com a rarefacção dendrítica e a mortalidade neuronal. É essencial ter em atenção também o envelhecimento perceptivo, nomeadamente, na audição, na visão e no equilíbrio, e de que forma afectam o aspecto psicológico e social do indivíduo. E conjuntamente o envelhecimento da memória, concretamente, que tipo de memória poderá ficar mais afectada com o avançar da idade. Em consequência de alguma perda de funcionalidade das referidas estruturas, dever-se-á dar respectiva importância ao envelhecimento da inteligência. A inteligência, por si só, é inconsensual na sua definição, contudo, poderá ser descrita como: ... "a adaptação de meios à realização de uma finalidade". O que significa que poderá unicamente ser avaliada em contextos sociais específicos. A literatura apresenta diferenças, pelo envelhecimento, no que concerne ao QI de desempenho em detrimento do QI verbal, forçando assim ao nascimento de um modelo bifactorial de inteligência cristalizada e inteligência fluida. Se a inteligência tem uma definição difícil o que dizer da personalidade. A personalidade é um conceito multiforme, e se esta envelhece ou não, poderá ser analisado à luz da várias abordagens: psicométrica, que nos relata existir uma provável estabilidade de traços com o envelhecimento; a desenvolvimentista de Erickson e Loevinger, que descreve mudanças estruturais de estágio para estágio e de que forma as crises são ou não ultrapassadas; e por fim as abordagens sociocognitivas, repercutidas essencialmente na perda de papéis verificada pelo sujeito envelhecido até que atinge esse estado fascinante e paralelamente angustiante que é a morte.

BIBLIOGRAFIA

- Fontaine, R. (2000). *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.
- Birrem, J Cunningham W. (1985). *Research on the psychology of aging: principles, concepts, and theory*. in R. Fontaine (Ed.) *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.
- Oléron P. (1994). *L'intelligence*. in R. Fontaine (Ed.) *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.

¹*Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João. Porto.*

REPERCUSSÕES ENDÓCRINAS DO ENVELHECIMENTO

Joana Queirós* e Ângela Magalhães*

O progresso dos cuidados médicos, nomeadamente das terapêuticas anti-infecciosas, medidas de saúde pública e vacinação, aumentou dramaticamente a esperança de vida. No ano de 2030 prevê-se que a população com mais de 65 anos represente 20% da população mundial.

Os sistemas fisiológicos têm reservas substanciais nos indivíduos jovens, que o processo de envelhecimento e de intercorrências patológicas elimina gradualmente. Durante o envelhecimento, os sistemas endócrinos sofrem alterações anatómicas e funcionais, em diferentes alturas e com intensidades variáveis, dependendo do genótipo e fenótipo dos indivíduos.

O facto mais comumente encontrado neste processo é a diminuição do anabolismo, colocando-se a hipótese de que o envelhecimento tenha a sua génese na deterioração funcional do sistema endócrino, por alterações tanto a nível hormonal, como na resposta dos órgãos-alvo.

Algumas questões relevantes se levantam:

- Em que extensão o sistema endócrino se relaciona com a deterioração física?
- Poderá a terapêutica hormonal de substituição reverter ou lentificar este processo?
- Será que a terapêutica hormonal de substituição é segura e recomendável?

Dadas as patologias frequentemente co-existent e suas terapêuticas farmacológicas, as alterações dos níveis hormonais nos idosos podem ser devidas a mecanismos fisiológicos de adaptação. As medidas de correcção desses valores podem, por isso, ser prejudiciais.

A maioria dos sistemas endócrinos sofre alterações com o envelhecimento. Neste processo os três principais sistemas hormonais evidenciam diminuição funcional: os estrogénios (na menopausa) e a testosterona (na andropausa), a diidroepiandrosterona e o sulfato de diidroepiandrosterona na adrenopausa, e a hormona de crescimento e o *insulin-like growth factor I* na somatopausa. A mulher na menopausa sofre uma série de alterações hormonais que a terapêutica de substituição com estrogénios melhora, mas não resolve. No homem, o declínio da função gonadal é também atrasado pela terapêutica hormonal, mas os estudos não são tão numerosos como os realizados na mulher. Não existe ainda tratamento dirigido para a diminuição da actividade adrenal. O tratamento da diabetes tipo 2 no idoso e a prevenção das causas de insulino-resistência têm sido alvo de múltiplos estudos. Algumas destas terapêuticas, ao preservarem a função hormonal, poderão atrasar o início das síndromes de fragilidade do idoso.

*Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

19|05|2007 · SABADO

I Curso Pós-Graduado de Sexologia Clínica

INTRODUÇÃO

José Luís Medina¹

Os esteróides sexuais são os principais reguladores do comportamento sexual. A programação do comportamento sexual é em parte pré-natal na sua origem, com efeitos a longo prazo dos esteróides sexuais no SNC. No entanto, no ser humano há uma enorme influência do ambiente social na programação no período pós-natal. De facto, uma parte significativa da identidade do género e do comportamento sexual não é determinada exclusivamente por hormonas mas é também pela experiência individual pós-natal.

A diferenciação sexual começa com a diferença de sexo dos cromossomas estabelecida no momento da concepção.

No início do século vinte, as experiências então realizadas demonstraram que o processo de diferenciação sexual não fica completo com a formação dos genitais externos, mas que o cérebro, como substracto do comportamento sexual e não sexual, também intervém na diferenciação sexual. Observações clínicas suportam a hipótese de que no desenvolvimento humano pré-natal, a diferenciação sexual do cérebro está sujeita aos efeitos dos androgéneos. O sistema nervoso central e o sistema endócrino representam o fulcro da maioria das alterações observadas nesta área do saber.

Esta rede de efeitos e consequências pode ser sede de doenças e alterações do funcionamento e do comportamento que se impõe abordar, em conjunto, por psiquiatras e endocrinologistas principais intervenientes clínicos nesta área tão nobre e tão complexa.

¹Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto · Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE
Presidente da SPEDM

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS E MASCULINAS (ENDOCRINOLOGIA)

*Serafim Rosas**

São identificáveis na actividade sexual duas componentes essenciais – O desejo sexual ou líbido e a capacidade física de concretizar o desejo ou seja a potência. A normalidade de ambas é indispensável para o comportamento sexual normal.

Além de níveis adequados de desejo sexual, de testosterona e de outras hormonas (prolactina, hormonas tiroideias), são também requisitos para a consumação sexual, a integridade anatómica do pénis, fluxo arterial adequado, mecanismo veno-oclusivo eficaz e integridade das vias nervosas, somática e autonómica.

No homem, a frequência de actividade sexual acompanha os níveis de testosterona ao longo da vida, tendo o seu pico durante a terceira década da vida e declinando progressivamente.

A testosterona actua nas vias psicogéneas na indução da líbido e tem acção primordial na síntese do óxido nítrico intrapeniano, indispensável para a erecção.

Níveis de testosterona subnormais acompanham-se de diminuição da líbido e diminuição da frequência e qualidade da erecção.

Nos tecidos alvo, a testosterona sofre a redução em 5 dihidrotestosterona por acção da 5 redutase que constitui o metabolito que actua no núcleo. No tecido adiposo, a testosterona é parcialmente aromatizada sendo convertida em estradiol.

São as seguintes as doenças endócrinas que se acompanham de disfunção sexual:

Hipogonadismo (hipo e hipergonadotrófico), hiperprolactinémia, hipercortisolismo, hipotirodismo, hipertirodismo, Diabetes.

A diabetes constitui a principal causa de disfunção erétil na idade média da vida e será objecto da próxima comunicação.

Os hipogonadismos, hipo e hipergonadotrófico, revelam-se pela regressão dos caracteres sexuais secundários masculinos (diminuição dos pelos faciais, axilares e púbicos, atrofia muscular, etc.), e pela disfunção sexual (diminuição da líbido e disfunção erétil), sendo revelados laboratorialmente por diminuição das gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH) – Hipogonadismo hipogonadotrófico, ou elevação – Hipogonadismo hipergonadotrófico.

O hipogonadismo corresponde a cerca de 10% dos casos de disfunção erétil.

Do estudo do hipogonadismo hipergonadotrófico faz parte a prova do LRH, prova do clomifeno e estudo imagiológico do hipotálamo e hipófise (TAC e RMN), com vista à determinação da localização da lesão (hipotálamo ou hipófise) e à sua etiologia (tumor, malformação congénita, etc.). A elevação de LH e FSH, com níveis baixos de testosterona e testículos pequenos e duros sugere o diagnóstico de síndrome de Klinefelter que deve ser confirmado por cariótipo.

A terapêutica substitutiva com testosterona restaura a líbido e a potência. Doses suprafisiológicas não têm efeito benéfico.

A hiperprolactinémia é frequentemente diagnosticada no decurso de investigação de disfunção erétil. A hiperprolactinémia interfere com a secreção das hormonas libertadoras das gonadotrofinas (LRH) pelo hipotálamo e consequentemente hipogonadismo.

O quadro clínico é acompanhado de ginecomastia e galactorreia, sobretudo nos casos de prolactinoma, em que a PRL se encontra muito elevada.

No hipercortisolismo a disfunção erétil não domina o quadro clínico e o mesmo acontece no hipo e hipertirodismo.

No sexo feminino o hipogonadismo provoca alterações tróficas dos órgãos genitais, tornando e excitação sexual difícil e o coito doloroso.

*Endocrinologista › Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Sto. André, Leiria

A terapêutica esterogénica provoca melhoria trófica, restabelece a lubrificação vaginal e aumento da sensibilidade clitoriana.

A THS não melhora o desejo sexual. A testosterona, necessariamente em doses adequadas, associada à THS, em mulheres na menopausa pode melhorar o desejo sexual, sobretudo nos casos de menopausa cirúrgica em que os níveis de testosterona estão mais baixos.

BIBLIOGRAFIA

- Graça Vargas, Fátima Borges. Hormonas e comportamento sexual masculino. *Andrologia Clínica, SPA*, 433-455.
- A. Galvão Teles, Mário Mascarenhas. Andropausa – uma síndrome de deficiência progressiva de androgéneos no envelhecimento masculino. *Andrologia Clínica, SPA* 457-472l.
- Goren. The age related decline of androgen levels in men. *Clinical significant? B J Urology* 1996; 78: 763-8.
- SI HR, Morley J E, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hipogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Met* 1977; 82: 166 1-7.
- Tiefer L. The selling of “female sexual dysfunction”, *New perspectives in The Management of Female Sexual Dysfunction. Proceedings* 1999. Boston.

PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO SEXUAL ERÉCTIL

Alberto Galvão-Teles

Introdução

A disfunção sexual eréctil (DSE), ou impotência sexual, pode definir-se como a incapacidade, total ou parcial, de atingir ou manter uma erecção peniana, que permita uma relação sexual satisfatória. É a alteração sexual mais frequente do homem.

A sua etiologia pode ser psicológica ou orgânica. A DSE de causa orgânica acompanha-se sempre de ansiedade, depressão e perda de auto-estima.

Abordagem

É importante que antes da escolha da terapêutica se realize um diagnóstico completo da situação clínica do doente. Assim, deve verificar-se a existência de um quadro clínico que possa explicar ou acompanhar a DSE. São situações a pesquisar:

1. existência de uma doença psíquica; 2. sinais ou sintomas de uma doença endócrina, cardiovascular ou neurológica; 3. presença de uma doença sistémica; 4. prévia cirurgia pélvica ou cerebral; 5. ingestão de fármacos, álcool ou drogas ilícitas.

Princípios gerais

1. Deve tentar-se um diagnóstico, pois sempre que possível deve realizar-se um tratamento etiológico:

QUADRO – Terapêutica etiológica

Situação	Tratamento
· Alterações psicológicas depressão, ansiedade	· Tratamento psicológico · Aconselhamento sexual
· Hipogonadismo	· Testosterona
· Hiperprolactinemia	· Bromocriptina, cabergolina
· Diabetes mellitus	· Antidiabéticos
· Doenças crónicas e consumptíveis	· Tratamento das causas
· Iatrogenia por fármacos	· Suspensão do fármaco
· Drogas ilícitas, álcool, tabaco	· Suspensão

2. Deve-se tentar identificar os factores de risco da DSE e intervir. Todos os factores associados a um mau estilo de vida são factores de risco da DSE, tais como: a obesidade, a má alimentação, o sedentarismo e o *stress*, bem como a utilização de fármacos, álcool, tabaco e drogas ilícitas.

3. Quando não se consegue fazer um diagnóstico da causa da DSE, deve iniciar-se o tratamento com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil, tadalafil, verdenafil); é sempre importante o acompanhamento psicosssexual (terapêutica de 1ª linha).

4. Se as terapêuticas anteriores não resultarem, são alternativas a injeção intracavernosa de fármacos vaso-activos (alprostadil-caverjet), os supositórios intra-uretrais de alprostadil (MUSE – não existente no mercado português) ou as bombas de vácuo (terapêutica de 2ª linha).

5. As opções cirúrgicas, quer a cirurgia arterial e venosa, quer as próteses penianas, devem ser a última escolha – quando todos os outros tratamentos falharem (terapêutica de 3ª linha). Estas terapêuticas invasivas devem ser discutidas com o doente, o cirurgião vascular e o urologista.

¹Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa · Chefe de Serviço do Hospital de Santa Maria · NEDO – Núcleo de Endocrinologia, Diabetes e Obesidade · Núcleo de Endocrinologia e Alimentação. Hospital da CUF Infante Santo. Lisboa

Encontros com o Especialista (2)

ANALYSIS OF THE ADOPT STUDY

Pr M Buyschaert*

The ADOPT Study (for A Diabetes Outcome Progression Trial) was published by Kahn et al in the New England Journal of Medicine in december 2006.

ADOPT is a double-blind randomised 5-year study comparing rosiglitazone with metformin and glibenclamide in 4360 patients with recent type 2 diabetes (mean age 57 years, BMI 32 kg/m²). The cumulative incidence of monotherapy failure at the end of the study was 15% with rosiglitazone, 21% with metformin and 34% with glyburide. This represents a risk reduction of 32% for rosiglitazone, when compared with metformin and 63% as compared with glyburide (p<0.001). A small, but statistically significant, reduction in mean HbA1c was also observed with rosiglitazone, compared with metformin (-0.13%, p<0.002) and glibenclamide (-0.42%, p<0.001). Insulin sensitivity improved dramatically with glitazone with no difference in long-term insulin secretion between the glitazone and the glyburide group. A more marked weight gain was observed in the glitazone cohort. Changes in lipid parameters, although statistically significant, were of a little clinical relevance.

As expected, gastrointestinal side-effects were more frequent with metformin and hypoglycemic symptoms more commoner with glibenclamide when compared with rosiglitazone. Oedema was more frequent in the rosiglitazone group. Congestive heart failure occurred in 22, 19 and 9 patients treated with rosiglitazone, metformin and glyburide, respectively. In contrast, no difference in the incidence of myocardial infarction, stroke or peripheral vascular disease was noted among the groups. Moreover, the number of deaths from all causes was similar in the three groups. On the other hand, surprisingly, an increased rate of fractures was found in women treated with glitazones (9.3%) compared with metformin and glibenclamide (5.1 and 3.5% respectively, p<0.05 Vs. rosiglitazone).

In conclusion, the trial suggests that initial treatment of type 2 diabetes with rosiglitazone slowed progression to monotherapy failure more effectively than did either metformin or glyburide. On the other hand, the relative costs of these medications, their profiles of adverse events and their potential risks and benefits should all be considered together in the treatment of obese type 2 diabetic patients strategy.

REFERENCE

1. Kahn S, Haffner S, Heise M et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
2. Nathan D. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *New Engl J Med* 2006; 355: 2477-80.
3. Preumont V, Buyschaert M. Quelle monothérapie antihyperglycémique au début d'un diabète de type 2? Analyse de l'étude ADOPT. *Louvain Médical* 2007; 126(2): 53-58.

*Service d'Endocrinologie et Nutrition > Cliniques Universitaires St. LUC (UCL) > 1200 BRUXELLES

Encontros com o Especialista (2)

HIPOCALCEMIA

Ana Fagulha*

A Hipocalcemia pode variar de uma leve anomalia bioquímica assintomática a uma situação grave. Esta variação depende da duração, gravidade e rapidez de desenvolvimento da hipocalcemia. São causas frequentes a hipoalbuminemia, a hipomagnesiemia, efeitos de medicações, efeitos pós cirurgias, deficiência ou resistência à PTH, deficiência ou resistência à vitamina D. O hipoparatiroidismo é a causa mais comum e é devido quase sempre a cirurgia à tireóide. A hipoalbuminemia é também uma causa comum de hipocalcemia e pode ser devida a cirrose, nefrose, mal nutrição, queimaduras, doenças crónicas e sepsis. Nestas situações o nível de cálcio deve ser corrigido: cálcio corrigido (mg/dl) = cálcio total (mg/dl) + 0,8 (4,4 – albuminemia sérica em g/dl). A correcção do cálcio baseada nestes cálculos pode ser pouco fiel em doentes idosos. Nestes casos é melhor determinar os níveis de cálcio ionizado. O marcador da hipocalcemia aguda é a irritabilidade neuromuscular. A tetania pode ser observada em casos graves. Doentes com formas mais leves de hipocalcemia podem referir queixas de formigueiros e parestesias nos dedos das mãos e pés e à volta da boca. Clinicamente a irritabilidade neuromuscular pode ser demonstrada pelos sinais de Chvostek e de Trousseau. A hipocalcemia crónica pode ser completamente assintomática. Doentes com hipoparatiroidismo idiopático ou pseudohipoparatiroidismo podem desenvolver calcificações dos gânglios da base e sintomas neurológicos extra piramidais. A presença de hipocalcemia laboratorial necessita de ser confirmada através da determinação do cálcio sérico ionizado. Se o cálcio sérico for < 8,2 mg/dl (2,05 mmol/l) ou o cálcio ionizado for < 4,4 mg/dl (1,1 mmol/l), deve pesquisar-se a causa da hipocalcemia. Neste sentido deve fazer-se uma avaliação laboratorial de acordo com os resultados da história clínica e exame físico. Um doente com hipocalcemia aguda pode ter sintomas de tetania, convulsões, espasmo laríngeo e necessita de um tratamento agressivo com cálcio por via intravenosa. O gluconato de cálcio é a forma preferida. Os primeiros 100 a 200 mg de cálcio elementar (1 a 2 g de gluconato de cálcio) devem ser diluídos em dextrose a 5% e infundido durante 10 a 20 minutos. A administração mais rápida pode originar disfunção ou paragem cardíaca. Depois a infusão pode continuar a um ritmo de 0,5 a 1,5 mg/kg/hora. A solução a infundir não deverá conter bicarbonato ou fosfato, pois podem formar sais de cálcio insolúveis. Deve ser sempre excluída a coexistência de hipomagnesiemia. Doentes com hipocalcemia crónica devem ser tratados com cálcio oral, e se for insuficiente deve juntar-se vitamina D. Os níveis de fósforo devem ser monitorizados. Se >6 mg/dl deve administrar-se um ligador de fosfato não absorvível. Depois dos objectivos terapêuticos serem atingidos, o doente deve ser monitorizado cada 3 a 6 meses com doseamentos de calcémia, fosforémia e valores urinários de cálcio.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HUC

Encontros com o Especialista (2)

COMO ESTUDAR E TRATAR UM HIRSUTISMO

A Machado Saraiva*

O Hirsutismo consiste na presença de pelo terminal, distribuído segundo o padrão masculino, em mulheres. Pode afectar 5% a 15% das mulheres, de acordo com o maior ou menor rigor da definição. Tem um forte impacto negativo no desenvolvimento psicossocial: num questionário específico sobre a qualidade de Vida (QOL) em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) o hirsutismo foi considerado o segundo item mais importante na repercussão sobre a qualidade de vida; a obesidade foi o primeiro. Habitualmente, resulta duma anomalia endócrina subjacente, particularmente um excesso de androgéneos.

A causa mais comum deste hiperandrogenismo é o SOP. A hiperplasia supra-renal congénita por deficiência da 21-hidroxilase (forma não clássica), o Síndrome de HAIRAN (estado hiperandrogénico com insulino-resistência marcada e acantosis nigricans), os tumores secretores de androgénios e a ingestão de fármacos com acção androgénica são situações menos frequentes.

Contudo, embora 70-80% das doentes com excesso de androgéneos apresentem hirsutismo, este sinal é muito menos prevalente entre as mulheres asiáticas (70% das mulheres nos EUA com SOP apresentam hirsutismo, sendo este uma raridade no Japão). Da mesma maneira, não se chega a detectar um excesso de androgéneos em todas as mulheres hirsutas: 5-15% destas mulheres tem “hirsutismo idiopático”, com função ovulatória e níveis de androgéneos normais.

Há uma forte carga genética no Hirsutismo, em primeiro lugar porque a perturbação endócrina subjacente (p. ex: o SOP) e os factores que regulam o crescimento do pelo (p. ex. a actividade do receptor androgénico e a actividade da 5 α -reductase) são fortemente condicionados geneticamente.

A avaliação diagnóstica da doente presumivelmente hirsuta envolve em primeiro lugar a confirmação da presença do Hirsutismo (pelo método modificado de Ferriman e Gallwey, por exemplo) e a seguir a detecção de eventuais anomalias etiologicamente causais (SOP, Hiperplasia Supra-Renal Congénita, etc.). As causas não androgénicas do hirsutismo são relativamente raras (p. ex: o excessivo crescimento dos pelos na acromegalia)

O tratamento engloba frequentemente uma terapêutica combinada que inclui:

- 1) a supressão hormonal (contraceptivos orais, sensibilizadores insulínicos e mais raramente os análogos de longa acção libertadores das gonadotrofinas);
- 2) o bloqueio periférico dos androgéneos (a espironolactona, o acetato de ciproterona, o finasteride ou a flutamida);
- 3) a melhoria mecânico-cosmética com a destruição dos pelos indesejáveis (electrólise, remoção por laser, etc.).

Embora por vezes desalentadores, num número considerável de casos, com esta combinação terapêutica, conseguem-se resultados satisfatórios.

*Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Egas Moniz.

OBESIDADE: DA GENÉTICA À INFLAMAÇÃO

*Mariana Pereira Monteiro**

A obesidade é uma patologia cuja prevalência tem vindo a aumentar exponencialmente nas últimas décadas. Na base desta doença estão o aumento do aporte calórico e a diminuição do gasto energético, característicos da sociedade actual, que levam a um balanço energético positivo e ao aumento ponderal.

No entanto, este fenómeno só foi possível porque o ser humano actual possui uma herança genética favorável à acumulação de reservas energéticas, que se pensa ter ocorrido por selecção natural durante os longos períodos de carência alimentar na história da humanidade. Concomitantemente, existe, em estreita associação com a obesidade, uma activação crónica do sistema imune inato equiparável a um processo inflamatório crónico de baixa intensidade. O sistema imune inato, produz proteínas de fase aguda e citocinas, que constituem a primeira linha de defesa do organismo, com capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória aguda, rápida e proeminente na defesa contra os microrganismos, tendo constituído uma característica favorável na era pré-antimicrobiana. Naturalmente, é esperado que os sobreviventes tenham sido os mais aptos simultaneamente na defesa contra a infecção e resistência aos períodos fome.

Por ter em tempos representado uma vantagem evolutiva, foram seleccionados, juntamente com os “genes poupadores”, polimorfismos genéticos de moléculas que regulam o processo inflamatório com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL β , IL-6 e IL-18) e diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias (adiponectina e CD14), que resultam num estado de permanente activação do sistema inflamatório. Esta associação do “genótipo poupador” com o “genótipo pró-inflamatório”, cujo processo inflamatório crónico de baixo grau que origina, parece estar na origem da resistência à insulina, constitui o elo de ligação entre a obesidade e a síndrome metabólica.

BIBLIOGRAFIA

- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006 Mar; 17: 4-12.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006; 27: 710-18. Fernandez-Real JM. Genetic predispositions to low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 55-66.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia*. 1999; 42: 1367-74.
- van Rossum CT, Pijl H, Adan RA, Hoebee B, Seidell JC. Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *Int J Obes* 2006; 30: 1522-8.

*Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade de Porto

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA. A BOA PRÁTICA RECOMENDA

P Freitas*, MJ Matos*

A obesidade é considerada a doença metabólica mais prevalente do mundo. O aumento da prevalência da obesidade tem importantes consequências em termos de saúde pública, porque está associada a um número elevado de co-morbilidades, como diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensão arterial, doença coronária, AVC, apneia do sono, outras doenças respiratórias e maior risco de certo tipo de neoplasias. Deste modo, o tratamento da obesidade deve focar-se naqueles doentes com maior risco. A perda de peso intencional está associada a uma diminuição da mortalidade e das co-morbilidades associadas à obesidade. A terapêutica não farmacológica – dieta e exercício físico – são os elementos chave de todos os programas de tratamento da obesidade, assim como a terapêutica comportamental para promover modificação do estilo de vida. A terapêutica farmacológica está recomendada em doentes seleccionados nos quais as modificações do estilo de vida isoladamente não obtiveram sucesso. A terapêutica farmacológica deve ser considerada em doentes com IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ou doentes com IMC entre 27 e 30 Kg/m^2 com co-morbilidades associadas. Perdas de 5-10% do peso inicial estão associadas com melhoria do risco cardiovascular e redução da incidência de diabetes mellitus tipo 2.

Neste momento apenas dispomos de 2 fármacos – sibutramina e orlistat – aprovados para a indução e manutenção da perda de peso.

A sibutramina, um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, modifica os sinais internos do controlo da fome e da saciedade e atenua a diminuição da termogénese através da estimulação dos receptores da noradrenalina periféricos. A sibutramina demonstrou benefícios na melhoria do perfil lipídico, na regulação glicémica, na redução da gordura visceral e da tensão arterial. A sibutramina, conjuntamente com dieta e modificação do estilo de vida, induz perdas de peso dose-dependente de 5 a 10% na maioria dos doentes, incluindo aqueles com diabetes mellitus tipo 2, aumenta em 3 a 4 vezes a proporção de doentes que atinge perdas de peso superiores a 5% do peso inicial e induz perda e manutenção da perda de peso, o que leva a reduções significativas dos factores de risco associados com a síndrome metabólica.

O orlistat é um inibidor das lipases gástricas e pancreáticas, o que resulta em redução da absorção das gorduras da alimentação em 30%. O orlistat, associado às alterações do estilo de vida atrasou a progressão para diabetes mellitus tipo 2 em doentes de alto risco, reduziu o perímetro da cintura, melhorou o perfil lipídico, a tensão arterial sistólica e diastólica e outros factores de risco cardiovasculares. Uma maior percentagem de doentes atingiu perdas de peso superior a 5% e a 10% com orlistat comparativamente com o grupo placebo, logo no primeiro ano de tratamento, assim como no quarto ano de tratamento. Uma maior percentagem de doentes manteve as perdas de peso ao longo do tempo comparativamente com o grupo placebo.

O rimonabant é um novo fármaco para o tratamento da obesidade ainda não disponível. É o primeiro bloqueador selectivo ou antagonista dos receptores endocanabinóides de tipo 1 e é um supressor do apetite a nível hipotalâmico. No RIO-Europe Study o rimonabant reduziu o peso, o perímetro da cintura, melhorou a homeostasia da glicose-insulina, diminuiu os triglicérides e aumentou as HDL – esta última alteração foi superior ao esperado obter só pela perda de peso, o que sugere que o rimonabant tem um efeito independente da perda de peso nos factores de risco metabólicos, que pode ser mediado pela sua acção na secreção de adiponectina pelo adipócito.

Existem outros fármacos que podem causar perda de peso mas que não estão aprovados para este efeito, como a fluoxetina, o topiramato, pramlinitide, exendina-4, etc. Outros fármacos anti-obesidade muito promissores estão em desenvolvimento, como por exemplo os que actuam a nível central nas vias da melanocortina.

As terapêuticas actuais promovem redução de peso em doentes obesos seleccionados, mas devem ser sempre prescritas num contexto de alterações do estilo de vida. Deve-se identificar os doentes que mais provavelmente beneficiarão da terapêutica médica, tendo também em consideração as contra-indicações de cada fármaco.

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

XIII CURSO PÓS-GRADUADO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

IV Curso de Alimentação e Nutrição Clínica

I Curso de Sexologia Clínica

POSTERS

P1 CARCINOMA DO CÓRTEX SUPRARRENAL CASO CLÍNICO

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva¹, Carla Baptista¹, Miguel Melo¹, Joana Guimarães¹, Ana Velez², Fernando J Oliveira², Manuela Carvalheiro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HUC

²Serviço de Cirurgia I – HUC

Introdução: Os tumores primários do córtex suprarrenal representam cerca de 10% dos casos de S. Cushing, sendo benignos na maior parte dos casos. Os carcinomas são pouco frequentes: incidência de dois casos por milhão. Na infância e adolescência, a S. Cushing é uma patologia rara, estando o carcinoma implicado em cerca de metade dos casos. O prognóstico é pouco favorável, com uma sobrevida média de 4 anos.

Caso Clínico: Apresenta-se o caso de uma jovem de 16 anos com quadro clínico súbito compatível com S. Cushing (aumento de peso, face pletórica, estrias na região lombar, alopecia, hirsutismo).

Estudo analítico: Cortisol sérico (50 µg/dL às 8 h e 57 µg/dL às 23 h) (N=5-25), cortisol livre urinário (2560 µg/24 h) (N=10-80), testosterona total e livre, androstenodiona e 17-hidroxiprogesterona elevadas, ACTH <5 pg/ml (N=9-52). Ausência de frenação com dexametasona. A ecografia evidenciou a suprarrenal direita heterogênea, com volume aumentado (8 cm); a TAC abdominal identificou massa de 9 cm, hipodensa, com calcificações; planos de clivagem com o pólo superior do rim direito, sem planos de clivagem com o fígado e veia cava inferior. Em Fevereiro de 2006 suprarrenalectomia direita (peça operatória com 200 g, superfície nodular, parcialmente capsulada).

Resultado anátomo-patológico: Carcinoma do córtex suprarrenal. Pós-operatório com

melhoria clínica e bioquímica (cortisol sérico: 13 µg/dL). Em Outubro de 2006 a TAC torácica revelou nódulos parenquimatosos, compatíveis com localizações secundárias e a TAC abdominal mostrou recidiva na loca suprarrenal direita (7,4 por 6,5 cm). Foi realizada PET que evidenciou extensa recidiva loco-regional, com provável invasão hepática, da veia cava inferior, extensão para o espaço retrorenal homolateral e metastização pulmonar. Referenciada ao Serviço de Endocrinologia dos HUC, a doente foi reavaliada: clinicamente sem estigmas de Cushing; analiticamente cortisol sérico de 47 µg/DL. Inicia octreótido subcutâneo (100 µg/3 id) e é submetida a laparotomia exploradora (30/10/2006), tendo-se verificado irressecabilidade da massa tumoral. Inicia mitotano (3 g/dia) em 16/11/2006. Deterioração rapidamente progressiva do estado geral, acabando por falecer em Janeiro de 2007, um ano após o início do quadro clínico.

Conclusão: Evidencia-se o mau prognóstico deste tipo de carcinoma, dada a rápida progressão e deficiente resposta às terapêuticas médicas disponíveis. Apenas a remoção cirúrgica completa da massa tumoral e de eventuais metástases mostra influência positiva na evolução destes casos. Continua em aberto a eficácia da introdução precoce da terapêutica com o mitotano.

P2 DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR QUE CONTROLO?

Carla Mendes, **Sandra Soares**

Centro de Saúde de Soares dos Reis e Oliveira do Douro

Introdução: A epidemia de Diabetes e reconhecimento de que um rigoroso controlo metabólico reduz significativamente a morbilidade, tornam essencial uma abordagem

multidisciplinar, onde o papel do médico de família é fundamental.

Objetivos: Caracterizar a população diabética de uma lista de utentes quanto ao grau de controlo metabólico, prevalência de complicações, comorbilidade, terapêutica instituída e estratificação do risco cardiovascular.

Metodologia: Estudo observacional, descritivo, transversal. **População:** Diabéticos inscritos numa lista de utentes do CS SROD-ESC. **Variáveis:** Sexo, idade, anos desde o diagnóstico, comorbilidades, controlo metabólico, complicações micro e macrovasculares, tipo de terapêutica e risco cardiovascular (HeartSCORE). **Colheita de dados:** Consultas de vigilância da DM e processo clínico; tratamento informático com programa Excel.

Resultados: Identificaram-se 60 diabéticos (58 tipo 2, 2 tipo 1); 48% do sexo masculino, 52% do sexo feminino; média de 9,39 anos desde o diagnóstico; 5% fumadores; 40% hábitos alcoólicos moderados/pesados; 52% excesso de peso e 25% obesos; 60% hipertensos; em 48% HbA1c <7 mg/dl; 38,33% HDL >50 mg/dl, 16,66% LDL <100 mg/dl; 70% têm síndrome metabólica; 31,7% nefropatia, 11,7% retinopatia e 3,3% neuropatia periférica; 13,3% doença cardíaca isquémica, 16,7% doença cerebrovascular e 18,3% doença arterial periférica. 47% fazem ADO e 6% insulina. Risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos: 1,66% com 5% de risco, 1,66% com 7% e 3,33% com 8% de risco.

Discussão: Os resultados encontrados aproximam-se dos descritos na bibliografia, torna-se essencial melhorar os cuidados prestados, à luz das recomendações internacionais, não esquecendo o papel fundamental da educação do diabético em toda a estratégia de intervenção.

P3 UM CASO DE INFERTILIDADE PRIMÁRIA

46XX MALE SYNDROME

MA Holgado, C Blanco, H Leite, I Rodríguez, S Paiva, C Ribeiro

Hospitais da Universidade de Coimbra

O XX male syndrome foi descrito no ano de 1964 e é uma das mais raras causas de ambiguidade nos genitais externos assim como de infertilidade primária no fenótipo masculino.

A incidência do síndrome é aproximadamente de 1 em cada 20.000 nascimentos de indivíduos do sexo masculino.

Os autores pretendem, com a descrição deste caso alertar para diagnósticos diferenciais de infertilidade primária.

Apresenta-se um caso clínico de um doente do sexo masculino de 34 anos de idade que foi internado no Serviço de Endocrinologia para diagnóstico e eventual terapêutica com ¹³¹I por diagnóstico concomitante de Doença de Graves medicada desde há dois anos com propiltiouracilo. Durante o internamento consultou por infertilidade pré-existente pelo que realizou análise cromossómica que mostrava cariótipo 46 XX.

P4 AVALIAÇÃO DA DESEJABILIDADE SOCIAL EM INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO

RESULTADOS PRELIMINARES

Rui Póinhos¹, **Flora Correia**^{2,3}, Carla Gonçalves⁴, Juliana Ferreira⁴, Mónica Faneca⁴, Paula Freitas³, JL Medina^{3,5}

¹Licenciado em Ciências da Nutrição; ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP)

³Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ⁴Estagiária do 5º ano do Curso de Ciências da Nutrição da FCNAUP;

⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: O desejo de aceitação social pode influenciar as avaliações levadas a cabo no decurso de investigações científicas.

Objectivo: Avaliar a desejabilidade social numa amostra de indivíduos com excesso de peso. Relacionar a desejabilidade social com outras características.

Metodologia: A amostra foi constituída por 12 homens e 36 mulheres (idade média=39 anos; dp=12) com IMC >25,0 Kg/m² (IMC médio=40,6; dp=6,1) frequentadores de consultas de nutrição. Avaliou-se a idade, escolaridade, percepção do estado de saúde, peso e imagem corporal, estatura, peso e peso desejado. Calcularam-se o IMC, o peso que deseja perder e IMC correspondente. Registou-se o número de consultas prévias e a data da 1ª consulta. Estudaram-se as características psicopatológicas e avaliou-se a desejabilidade social recorrendo, respectivamente, à *Escala de Bem-Estar Psicoló-*

gico Geral e à Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (MC-SDS). Relacionou-se a desejabilidade social com as restantes variáveis.

Resultados: A pontuação média obtida na MC-SDS foi 21,7 (dp=3,3), não se verificando diferenças significativas entre sexos ($p=0,746$). As correlações encontradas com a desejabilidade social foram estatisticamente significativas no caso do número de consultas prévias ($p=0,470$; $p=0,001$) e tempo desde a primeira consulta ($p=0,477$); $p=0,001$).

Discussão e Conclusões: A pontuação média contida na MC-SDS foi superior à referida em vários estudos, podendo indicar um elevado desejo de aceitação social nesta amostra. A desejabilidade social parece aumentar com o decorrer das consultas. Estes dados podem tornar-se úteis na interpretação de resultados obtidos em estudos com amostras semelhantes.

P5 DESEJABILIDADE SOCIAL E BARREIRAS AO CUMPRIMENTO DA TERAPÊUTICA DIETÉTICA EM INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO RESULTADOS PRELIMINARES

Flora Correia^{1,2}, Rui Poínhos³, Carla Gonçalves⁴,
Juliana Ferreira⁴, Mónica Faneca⁴, Paula Freitas²,
JL Medina^{2,5}

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP); ²Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ³Licenciado em Ciências da Nutrição; ⁴Estagiária do 5º ano do Curso de Ciências da Nutrição da FCNAUP; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: O desejo de aceitação social pode influenciar as avaliações levadas a cabo no decurso de investigações científicas.

Objectivo: Relacionar a desejabilidade social em indivíduos com excesso de peso com as barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética.

Metodologia: A amostra foi constituída por 7 homens e 26 mulheres (idade média=41 anos; dp=11) com IMC > 25,0 kg/m² (IMC médio=39,5; dp=6,0) frequentadores de consultas de nutrição e com terapêutica dietética prescrita previamente. Avaliou-se a desejabilidade social recorrendo à Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (MC-SDS). Avaliaram-se as barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética por

enumeração, de uma lista de 34 afirmações, daquelas com que se identificavam. Compararam-se as pontuações obtidas MC-SDS entre quem referiu ou não cada uma das barreiras.

Resultados: Não se encontraram diferenças significativas quanto à desejabilidade social entre quem referiu ou não cada uma das barreiras.

Discussão e Conclusões: Globalmente, a desejabilidade social parece não influenciar a referência individual de barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética. Pretende-se aumentar o tamanho da amostra deste estudo, o que permitirá avaliar a relação entre a desejabilidade social e estas barreiras em sub-amostras com diferentes características.

P6 BARREIRAS AO TRATAMENTO DIETÉTICO DA OBESIDADE

Flora Correia^{1,2}, Maria Daniel Vaz de Almeida¹,
Sílvia Pinhão¹, Rui Poínhos³, Bruno MP Oliveira¹,
JL Medina^{2,4}, A Galvão-Teles^{5,6}

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP); ²Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ³Licenciado em Ciências da Nutrição; ⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Introdução: O conhecimento das barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética da obesidade poderá melhorar a abordagem ao doente obeso, através da procura das razões que levam ao insucesso.

Objectivo: Avaliar barreiras identificadas por doentes com excesso de peso ao cumprimento da terapêutica dietética numa segunda consulta de nutrição. Relacionar estas barreiras com outras características.

Amostra e Metodologia: Avaliaram-se 379 mulheres (idade média±dp=40±14 anos) e 71 homens (51±12 anos) com IMC ≥ 25,0 kg/m² relativamente ao peso, estatura, existência de tentativas anteriores de perda de peso, grau de dificuldade em cumprir a terapêutica dietética e às barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética por enumeração, de uma lista de 34 afirmações, daquelas com que os doentes se identificavam.

Resultados: 93% das mulheres e 99% dos homens indicaram algum grau de dificuldade

no cumprimento da terapêutica dietética. As afirmações mais referidas como barreiras pelas mulheres foram “A ansiedade e o nervoso fazem com que eu coma mais” (57%) e “A dieta obriga-me a deixar de comer o que gosto” (56%) e pelos homens foram esta última (59%) e “Gosto de comer” (48%). Encontraram-se relações entre algumas afirmações e género, idade, IMC e existência de tentativas anteriores de perda de peso.

Discussão e Conclusão: A quase totalidade dos doentes revelou dificuldade no cumprimento da terapêutica dietética. As mulheres parecem dar mais importância a factores psicológicos e os homens às propriedades sensoriais. A adesão à terapêutica poderá ser melhorada se forem consideradas as barreiras percebidas pelos doentes e suas relações com outras características.

P7

OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA

CASO CLÍNICO

Catarina Matos¹, Maria Lopes Pereira¹, Filipa Ventura², Maria da Luz Duarte², Sofia Caridade³,
Manuela Rocha³

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Dermatologia; ³Serviço de Medicina 2. Hospital de S. Marcos

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 34 anos com história de hipertensão arterial de difícil controlo, psoríase e infecção HCV. Foi enviado ao serviço de urgência por queixas de dor lombar intensa. Trazia um raio x da coluna dorsal e lombar que evidenciava franca desmineralização e alterações morfológicas dos corpos vertebrais de D8, D9, D10, L4 e L5 traduzindo fracturas de compressão. Ficou internado para estudo de osteoporose.

Ao exame objectivo apresentava incapacidade total para a marcha, psoríase envolvendo toda a superfície corporal, fâcies pletórico, atrofia muscular dos membros e aumento da gordura abdominal.

Realizou TAC toraco-abdomino-pélvico que confirmou as alterações do raio x. A cintigrafia óssea revelou focos múltiplos de hiperfixação em várias vértebras da coluna dorsal, lombar e arcos costais do tipo osteopénico/osteoporótico, não sugestivas de metastização óssea. Anali-

ticamente: cortisol sérico-matinal=1,09 µg/dL (4,3-22,4) eACTH≤5,00 pg/mL (<46); restantes análises normais, não sugestivas de outras causas secundárias de osteoporose.

Durante o internamento manifestou vários episódios de náuseas e vómitos, hipoglicemia e verificou-se diminuição dos níveis de tensão arterial.

O doente acabou por referir a fraca adesão às consultas de dermatologia e auto-prescrição de creme de proprionato de clobetasol, cerca de 1 bisnaga por dia, desde há vários meses.

O proprionato de clobetasol é um corticosteroide tópico de potência muito elevada.

A sua prescrição, caso justificada, pressupõe sempre a supervisão por um dermatologista. A absorção através da pele está na razão directa da dimensão da superfície corporal tratada e da duração do tratamento e pode levar à frenação do eixo hipotálamo-hipofisário-corticosuprarrenal e à instalação de hipercortisolismo e suas complicações.

P8

DOENÇA DE GRAVES

CASO CLÍNICO

Bárbara Morais

Centro de Saúde de Vila Pouca de Aguiar

Introdução: A doença de Graves é uma doença tiroideia, de etiologia auto-imune, que abrange cerca de 2% das mulheres.

O seu diagnóstico é simples, quando na presença de um quadro de tireotoxicose bioquimicamente confirmada, bócio difuso, oftalmopatia e história pessoal e/ou familiar frequentemente de doenças auto-ímmunes. O mixedema pré-tibial atinge menos de 5% destes pacientes.

Caso clínico: Mulher, 40 anos, vida de stress intenso, fumadora que recorre a consulta médica para vigilância, não referindo qualquer queixa ou sinal de novo. Apresenta-se, contudo, com quadro florido de sinais e sintomas de tireotoxicose, bócio, exoftalmia e dermatopatia dos membros inferiores exuberante.

P9 EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN PERIPHERAL LEUKOCYTES FROM MORBID OBESITY PATIENTS

Conceição Calhau¹, Diogo Pestana¹, Adriana Meneses¹, Inês Maio¹, Ana Sofia Rocha¹, Paula Freitas², **Rosário Monteiro**¹, Raquel Soares¹

¹Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Departamento de Endocrinologia, Hospital de S. João

Introdução: A obesidade constitui um importante problema de saúde pública nos países ocidentais. O tecido adiposo tem sido considerado um local de armazenamento de gordura. No entanto, recentemente verificou-se que os adipócitos são capazes de libertar um elevado número de hormonas e adipocinas, que estão envolvidas em vários processos celulares, incluindo inflamação.

Assim, tem vindo a considerar-se que para além de um depósito de ácidos gordos, o tecido adiposo poderá também ter um papel associado à inflamação, o que explica a forte relação existente entre a obesidade e o síndrome metabólico. O objectivo deste trabalho foi avaliar a presença e actividade de marcadores inflamatórios em leucócitos periféricos de doentes com obesidade mórbida.

Material e Métodos: Foram extraídas proteínas de leucócitos obtidos de sangue periférico de 50 doentes obesos e de 20 voluntários não obesos, emparelhados por idade e sexo e realizados ensaios de ELISA para actividade do NF-kappa B, factor de transição de genes envolvidos em inflamação. A expressão das isoenzimas intestinal (UALP) e não específica (TNS-ALP) da fosfatase alcalina (ALP) foi avaliada por ELISA. Foram ainda obtidos vários parâmetros clínicos dos doentes (estatura, peso, dieta, índice de massa corporal, bioimpedância, etc).

Resultados: A actividade de NF-kappaB permitiu distinguir dois subgrupos de doentes: um subgrupo apresentando valores de actividade deste factor idênticos aos controlos e outro subgrupo com valores significativamente mais elevados. A expressão das duas isoformas da ALP parece ser menor nos doentes em comparação com o grupo controlo.

Conclusões: Os resultados sugerem a existência de dois grupos de doentes com obesidade mórbida. O primeiro apresentando expressão

e actividade de marcadores inflamatórios semelhante aos do controlo, e um grupo apresentando valores significativamente diferentes dos do controlo. A exploração das causas desta diferença permitirá avançar na compreensão da patologia das obesidades.

P10 EFEITOS DO FLAVONÓIDE PRENILADO DO LÚPULO, XANTO- HUMOL, NA PROLIFERAÇÃO E NA DIFERENCIAÇÃO DE PRÉ- ADIPÓCITOS

Vanda Mendes^{1,2}, Rosário Monteiro^{1,2}, Conceição Calhau¹, Isabel Azevedo¹

¹Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Introdução: Os adipócitos são células especializadas com capacidade de acumular gordura na forma de triacilgliceróis. No entanto, a acumulação de energia em excesso pode resultar em desregulação metabólica que se traduz num estado de inflamação sistémica associado ao aumento de risco para o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, aumento da resistência à insulina e intolerância à glicose. As consequências são ainda mais sérias se a acumulação de tecido adiposo ocorrer na região visceral. O desenvolvimento do tecido adiposo depende do balanço entre a proliferação dos pré-adipócitos e a sua diferenciação em adipócitos maduros. Recentemente tem-se pesquisado a capacidade de alguns componentes alimentares alterarem este balanço.

Objectivo: O presente trabalho foi realizado com o objectivo de testar o efeito do xanto-humulol (XN), um flavonóide prenilado do lúpulo (*Humulus lupulus L.*), na proliferação e na diferenciação de pré-adipócitos.

Material e Métodos: Utilizou-se uma linha celular de pré-adipócitos 3T3-L1 de Ratinho. Para testar o efeito do XN na proliferação, as células foram incubadas durante 24 h, 48 h ou 72 h com diferentes concentrações do composto e quantificaram-se as proteínas celulares após coloração com sulfo-rodamina B. O efeito do XN na diferenciação foi avaliado desde a confluência dos pré-adipócitos (dia-2) até 7 da diferenciação induzida com dexametasona,

isobutilmetilxantina e insulina. A acumulação de lípidos foi quantificada através da coloração com *oil red O*.

Resultados: O XN diminuiu a proliferação dos pré-adipócitos de forma dependente da concentração e do tempo de incubação. Por outro lado, a diferenciação e a acumulação de lípidos foi também diminuída pelo XN, sendo o efeito mais marcado quando o XN esteve presente desde o dia -2 até ao dia 7.

Conclusão: O XN alterou a proliferação dos pré-adipócitos e a sua diferenciação em células maduras. Justifica-se, assim, a extensão deste estudo a outros aspectos da fisiologia/homeostasia do metabolismo energético, com vista à sua caracterização face ao possível interesse na prevenção da obesidade e, portanto, das patologias que lhe estão associadas.

P11

A BELA E O MONSTRO

UM CASO DE EDEMA DE INSULINA

Joana Queirós, A. Magalhães, JL Medina

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

Introdução: O edema induzido pela terapêutica com insulina (EI) é uma complicação rara e normalmente auto-limitada. Esta complicação está descrita no início da terapêutica, após uma alteração marcada das doses habituais ou após o tratamento da cetoacidose diabética. O aparecimento de edema após a introdução de insulino-terapia está descrito ocasionalmente em livros de texto de diabetes mellitus (DM), mas são escassos os casos de EI descritos na literatura. Relatamos um desses casos.

Caso Clínico: Mulher de 37 anos de idade, peso normal (BMI 23), com diagnóstico recente de DM (cerca de 3 meses) em terapêutica com antidiabéticos orais, referenciada à nossa consulta por descompensação metabólica. Foi iniciada insulina e realizado um ajuste de doses uma semana mais tarde. Ao 3º dia após o aumento da dose de insulina, com introdução de um análogo de acção rápida, a doente desenvolveu marcada retenção de fluídos (edema periférico e facial) e aumento de peso (7,5 kg durante os 4 dias seguintes). O restante exame objectivo era normal. A tensão arterial não sofreu

alterações e a doente não apresentava outras queixas. Perante a suspeita de EI foi reduzida a dose de insulina, tendo o edema desaparecido e a doente retomado o peso habitual em cerca de 10 dias, sem recurso ao uso de diuréticos ou outras medidas terapêuticas.

Conclusões: A retenção severa e transitória de líquidos após melhoria do controlo glicémico em doentes diabéticos, é um fenómeno raro. Este EI pode ocorrer após o início de insulino-terapia ou por ajustes de doses. Não se trata de um fenómeno imunológico e pode ser atribuído a efeitos da insulina a nível da permeabilidade vascular e dos túbulos renais. Adicionalmente, o controlo metabólico estreito em doentes previamente mal controlados, pode causar incrementos do volume plasmático e da taxa de excreção de albumina induzidos pela insulina. EI deve ser considerado durante a introdução de insulino-terapia em doentes com diagnóstico recente de DM. A sua natureza temporária, apesar de variável, é tranquilizadora.

P12

“OLHA QUEM FALA!”:

A NOSSA EXPERIÊNCIA EM DIABETES GESTACIONAL

Joana Queirós¹, Ângela Magalhães¹, Lídia P Monteiro¹, José Ferreira², Gabriela Namora², Rosa M. Mesquita², Nuno Montenegro², JL Medina¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Departamento de Ginecologia e Obstetria. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de S. João, EPE, Porto

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) surge em 2,82% das gravidezes e está relacionada com diversos factores de risco (FR). O aparecimento de DG confere um risco acrescido de morbilidade materna e neonatal, justificando o seu seguimento em centros com consultas específicas, por equipas multidisciplinares.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 275 grávidas com DG, com parto realizado no HSJ durante o período de 2003-2006. Foram revistos e analisados dados referentes às grávidas, parto, recém-nascido e reavaliação pós-parto.

Resultados: Foram avaliados os registos de 275 grávidas, com idades compreendidas entre os 19 e os 45 anos (média 33,07±4,97). O diagnóstico de DG foi estabelecido no 1º trimestre

em 3,2% dos casos, no 2º em 21,5%, e no 3º em 75,3%. A idade gestacional média na altura da 1ª consulta foi de 29,9±0,7 semanas. 55 (20%) doentes, não apresentavam FR para DG. Das restantes, 95 (34,5%) apresentavam um FR, 78 (28,4%) dois, e 47 (17,1%) três ou mais. Foram identificados: história familiar de DM (129), obesidade (88), idade ≥ 35 anos (112), multiparidade (26), história de macrosomia fetal (11), DG prévia (32) e mau passado obstétrico (15).

Em 54 grávidas (19,6%) foi iniciada terapêutica com insulina, nas restantes a DG foi controlada apenas com dieta.

O parto ocorreu em média às 38,5 semanas, por cesariana em 87 casos (34,1%). A macrosomia fetal e o baixo-peso apresentaram incidências semelhantes (6% e 6,8%). A morbilidade fetal foi 13,5% (38) e a mortalidade 1,4% (4).

A reclassificação materna pós-parto, revelou prevalência de DM de 0,8% (2), anomalia da glicose em jejum de 7,4% (18) e intolerância à glicose em 7,4% (18), nas 243 doentes avaliadas. Não realizaram a prova 11,6%.

Conclusões: A DG afecta de forma negativa a gravidez, aumentando tanto a morbilidade materna e neonatal, como o risco de posterior aparecimento de DM.

20% das doentes não apresentava qualquer factor de risco para a DG, corroborando a necessidade de rastreio universal. 42,1% das doentes com anomalias glicémicas na PTOG pós-parto apresentavam glicemia em jejum normal, confirmando um estudo nosso anterior, em que a glicemia em jejum é um método insatisfatório para avaliação da tolerância à glicose, após o parto, em mulheres com DG prévia.

P13 PESQUISA DE MUTAÇÕES NOS GENES RET, VHL, SDHB E SDHD UM ESTUDO MULTICÊNTRICO DE RASTREIO DE FORMAS HEREDITÁRIAS DE FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Hugo João Prazeres¹, Rodrigues F², Naidenov P², Guerra L³, Afonso A³, Manita I⁴, Rodrigues D⁵, Sapinho I⁶, Bastos M⁵, Gomes L⁵, Veloza A⁴, Coelho C⁴, Gondar P⁴, Saraiva C⁴, Passos D⁴, Cordeiro M⁴, Raimundo L⁴, Raposo L⁶, Carvalheiro M⁵, Portugal J⁴, **Beatriz Campos**², Teresa C Martins¹

¹Laboratório de Patologia Molecular

²Serviço de Endocrinologia e Instituto Português de Oncologia de Coimbra FG, EPE, Coimbra

³Serviço de Endocrinologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa

⁴Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

⁵Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC

⁶Hospital Egas Moniz. Lisboa

Introdução: Os feocromocitomas são tumores derivados da crista neural, que têm como células precursoras as células cromafins secretoras de catecolaminas da medula adrenal. Os paragangliomas têm origem no tecido cromafim que constitui os paragânglios do sistema nervoso autónomo e localizam-se normalmente na cabeça e pescoço. Os feocromocitomas e paragangliomas podem ocorrer, quer de forma esporádica, quer em agregação familiar. As formas hereditárias parecem ser geneticamente heterogéneas, podendo ser encontradas em diferentes contextos: no síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (MEN2), causado por mutações activadoras do proto-oncogene *RET*, no síndrome de von Hippel-Lindau causado por mutações no gene *VHL*, e como parte do síndrome de paraganglioma/feocromocitoma associado a mutações nos genes da subunidades D e B da succinato desidrogenase (*SDHD* e *SDHB*, respectivamente). Para além das formas sindrómicas, uma percentagem significativa (entre 11% e 25%) dos casos esporádicos, isolados sem outras endocrinopatias associadas e sem história familiar, pode apresentar mutações germinativas “ocultas” no dos genes *RET*, *VHL*, *SDHD* e *SDHB*. A detecção de uma mutação germinativa num feocromocitoma ou paraganglioma aparentemente esporádico é importante, pois reclassifica o caso de acordo com o síndrome de cancro hereditário envolvido, e modifica o acompanhamento clínico, tanto do doente como dos seus familiares.

Objectivo: No presente estudo multicêntrico, analisaram-se os genes de susceptibilidade conhecidos para o feocromocitoma e paraganglioma (*RET*, *VHL*, *SDHD* e *SDHB*) com o objectivo de avaliar a contribuição de mutações germinativas na etiologia do feocromocitoma e paraganglioma esporádico em Portugal.

Material e Métodos: Foi estudado um total de 34 feocromocitomas e 7 paragangliomas esporádicos. A pesquisa de mutações germinativas foi realizada em ADN extraído a partir de amostras de sangue periférico. Foram amplificados, por PCR, os exões 10, 11, 13-16 do gene *RET*

e todos os exões dos genes *VHL* (1-3), *SDHB* (1-8) e *SDHD* (1-4). A análise mutacional foi realizada por SSCP e Sequenciação de ADN.

Resultados: A frequência de mutações germinativas nos casos esporádicos foi de 2/34 (5,8%) de 1/7 (14%) nos feocromocitomas e paragangliomas, respectivamente. As mutações identificadas correspondem às seguintes alterações: Arg167Gln, no gene *VHL*, Arg242His e Pro141Pro, no gene *SDHB*. Em alguns doentes portadores de formas hereditárias, a avaliação clínica, imagiológica e bioquímica de outros tumores do espectro dos síndromas diagnosticados pela via molecular levou à descoberta de tumores “ocultos” previamente não detectados. O rastreio genético aos familiares dos portadores de mutações permitiu identificar indivíduos ainda assintomáticos com predisposição genética para desenvolver doença hereditária.

Conclusões: Um percentagem significativa (7%) de casos aparentemente esporádicos é portadora de mutações germinativas. A análise mutacional identifica novos casos index de formas hereditárias, possibilitando a realização de rastreio genético preditivo a familiares e servindo também para orientar a vigilância clínica de outros tumores do espectro do respectivo síndrome. A pesquisa de mutações deve ser dirigida aos casos com manifestação precoce, bilateralidade, multifocalidade e malignidade.

P14 EVOLUÇÃO NO CUMPRIMENTO DOS CUIDADOS PODOLÓGICOS DOS DOENTES DIABÉTICOS SEGUIDOS POR PODOLOGIA:

A EXPERIÊNCIA DO CHVNG/ESPINHO EPE

Soares M, Guimarães R, Marques S, Sobral J, Távora A, Lemos E, Duarte I, Canedo A, Lemos J, Madureira M, Ribeiro M
Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético do CHVNG/Espinho EPE

Diversos estudos demonstram que através de educação e tratamentos podológicos podem evitar-se mais de 50% das lesões, sendo o calçado apontado como a principal causa de aparecimento das mesmas.

O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução no cumprimento dos cuidados podológicos e lesões apresentadas pelos doentes seguidos por

Podologia na Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético do CHVNG, de 2000 a 2007.

O tipo de metodologia utilizada foi a quantitativa, utilizando-se métodos não paramétricos no tratamento estatístico dos dados (SPSS – versão 13.0).

A amostra seleccionada consiste em 272 doentes, 147 do sexo feminino e 125 do sexo masculino, com uma média de idades de 63,49±11,6 anos, 7 deles apresentando diabetes tipo I e 265 apresentando diabetes tipo II, sendo o tempo médio de evolução da diabetes de 15,58±10,37 anos.

254 apresentavam pé neuropático e 18 apresentavam pé neuroisquémico.

Ao longo deste período, com uma média de 8,7±6,9 consultas por doente, verificou-se uma evolução positiva no cumprimento dos cuidados podológicos aconselhados.

Verificou-se um aumento de 22% em relação à aplicação de hidratante, de 60% em relação à realização de um corte ungueal correcto e de 56% em relação ao uso de calçado correcto.

Embora os resultados sejam satisfatórios ainda existe um grande caminho a percorrer na consciencialização da importância da prevenção de lesões podológicas nos pacientes diabéticos, sendo que a maioria das lesões que surgiram na consulta de Podologia está directamente relacionada com o não cumprimento de pelo menos um dos 3 cuidados podológicos que são alvo deste estudo.

P15 A ESPESSURA DA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA ESTÁ AUMENTADA EM DOENTES INFECTADOS PELO VIH COM LIPODISTROFIA CLÍNICA

Freitas P¹, Carvalho D¹, Madureira AJ², Poinhos R¹, Xerinda S³, Marques R³, Correia F¹, Serrão R³, Mota-Miranda A³, Ramos I², MedinaJL¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Radiologia e ³Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. H. S. João, EPE, Porto

Introdução: A terapêutica antiretroviral altamente activa (ART) em doentes infectados pelo VIH está associada a síndrome de lipodistrofia, alterações metabólicas e da fibrinólise e risco de doença aterosclerótica e cardiovascular. A alteração na espessura da íntima-média

carotídea (EIMC) é um marcador precoce de aterosclerose.

Objectivos: Avaliar a EIMC em doentes infectados por VIH-1 tratados com ART com (CL) e sem lipodistrofia clínica (SL).

Doentes e Métodos: Estudámos a EIMC determinada por Ecodoppler modo B em 151 doentes infectados pelo VIH-1, 40 mulheres e 111 homens. Foram avaliadas as variáveis antropométricas, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e estudámos a insulino-resistência (HOMA e Quicki). Para comparar as variáveis usámos o teste de Mann Whitney, o teste *t* test e o coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados: Observámos que os 97 doentes com lipodistrofia clínica (CL) tinham uma média de idade de 47,8±11,2 anos, significativamente superior à média de idade de 41,5±10,6 anos, dos 54 doentes sem lipodistrofia clínica (SL) ($p=0,001$). As médias de duração da infecção VIH e de duração da ART eram significativamente superiores nos doentes com lipodistrofia: CL 8,3±3,9 vs SL 6,3±3,3 anos, $p=0,002$ e CL 7,6±3,7 vs 4,7±2,9 anos, $p<0,001$, respectivamente. As médias do IMC e do perímetro da cintura eram significativamente menores nos doentes com lipodistrofia (CL 24,4±3,8 vs SL 27,0±5,6Kg/m², $p=0,003$ e CL 89,8±10,1 vs SL 94,6±13,9 cm, $p=0,03$), respectivamente. A A1C era significativamente mais elevada nos doentes com CL (CL 5,7±1,2 vs SL 5,4±0,9 mg/dL, $p=0,04$), apesar de não existirem diferenças significativas na glicose, perfil lipídico, HOMA e Quicki. Os doentes com CL tinham uma maior percentagem de hipertensão (CL 44,3% vs SL 33,4%, $p=ns$) mas sem diferença estatisticamente significativa. A média da EIMC era significativamente superior nos doentes com lipodistrofia (CL 0,78±0,25 vs SL 0,74 ±0,26 mm, $p=0,02$). A EIMC estava significativamente correlacionada com a idade ($r=0,71$; $p<0,001$), o IMC ($r=0,25$; $p=0,002$), o perímetro da cintura ($r=0,34$; $p<0,001$), o colesterol total ($r=0,25$; $p=0,003$), as apo A1 ($r=0,21$; $p=0,02$), as apo B ($r=0,22$; $p=0,01$), a TA sistólica ($r=0,44$; $p<0,001$), a TA diastólica ($r=0,22$; $p=0,008$), a glicose ($r=0,37$; $p<0,001$), a A1c ($r=0,31$; $p<0,001$) e a PCR ($r=0,18$; $p=0,03$).

Conclusões: Os doentes com lipodistrofia clínica associada à infecção VIH apresentam EIMC significativamente maior do que os doentes sem lipodistrofia clínica parecendo ser esta a causa do aumento da mortalidade cardiovascular recentemente observada nestes doentes.

P16 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL NA DOENÇA DE GRAVES, NO HIPOTIROIDISMO E TIROIDITE AUTO-IMUNE

Pimentel I, Carvalho E, Tábuas D, Neves C, Pereira LM, Alves M, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia. Faculdade de Medicina. Hospital S. João, EPE. Porto

Introdução: A anomalia da glucose em jejum e a anomalia da tolerância à glucose são factores de risco para desenvolver diabetes tipo 2. O risco aumenta se a secreção de insulina estiver alterada. A prova de tolerância à glucose oral (PTGO), em associação à glucose em jejum, poderá ser útil na prática clínica para diagnosticar pré-diabetes.

Doentes e Métodos: Avaliamos retrospectivamente os resultados da glucose, insulina e péptido C em jejum e às 2 horas na PTGO, em 3 grupos de doentes com: Doença de Graves (DG) ($n=16$, com idades de 39,44±11,51 anos); Hipotiroidismo (H) ($n=41$, com idades de 48,24±16,93 anos); Tiroidite (T) ($n=36$, com idades 49,14±12,75 anos).

Resultados: Para o grupo com DG os níveis médios de glucose aos 0 minutos foram de 85,69±11,78 mg/dl, e às 2 horas de 109,44±32,89 mg/dl. Os níveis médios de insulina aos 0 minutos e às 2 horas foram de 7,63±2,15 µU/ml; 55,41±42,66 µU/ml. Os níveis médios de péptido C foram aos 0 e aos 120 minutos de 2,33±0,53; 9,62±3,58 ng/ml. No grupo com H os níveis médios de glucose aos 0 minutos foram de 90,66±12,47 mg/dl, e às 2 horas de 124,73±31,88 mg/dl. A média de insulina aos 0 e 120 minutos foram de 10,10±6,14 µU/ml; 79,14±46,68 µU/ml. Os níveis médios de péptido C foram aos 0 minutos de 2,78±0,82 ng/ml e aos 120 minutos de 12,14±3,29 ng/ml. No grupo com T os níveis de glucose aos 0 minutos foram de 89,77±13,51 mg/dl, e às 2 horas de 127,80±50,64 mg/dl. Os níveis de insulina aos 0 minutos foram de 8,76±6,29 µU/ml e às 2 horas de 53,69±41,26 µU/ml. Os níveis médios do péptido C foram aos 0 minutos de 2,91±1,28 ng/ml e aos 120 minutos de 10,81±4,06 ng/ml.

Conclusão: Encontramos alguma frequência de factores de risco para a diabetes e anomalia da glucose em jejum e da tolerância à glucose, designadamente, hiperinsulinemia e excesso dos níveis de péptido C na PTGO.

P17 A ANÁLISE DAS ÁREAS PROBLEMÁTICAS RELACIONADAS COM A DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pereira LM, Neves C, Pereira JP, Alves M, Carqueja E, Carvalho D, Medina JL
Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, H. S. João, EPE.
Porto

Introdução: A diabetes é uma doença crónica que requer um tratamento diário e uma adesão constante e cuidadosa. Para os doentes diabéticos, o tratamento pode ter um impacto em muitos aspectos da qualidade de vida, nomeadamente, no trabalho, relações interpessoais, funcionamento social e bem-estar físico e emocional.

Objectivo: Analisar áreas problemáticas relacionados com a diabetes numa amostra de doentes com Diabetes Mellitus tipo 1.

Doentes e Métodos: Foi aplicado o questionário PAID (*Problem Areas in Diabetes*) a 29 doentes, 15 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 19 e 64 anos com idade média de $32,2 \pm 12,72$. Os resultados foram estudados usando o programa SPSS e obtidos através de análises univariadas (moda e mediana) e multivariadas (*Spearman's rho*).

Resultados: Constatou-se existir claramente algumas áreas mais problemáticas, i.e., preocupações em relação a complicações futuras, falta de objectividade e clarificação em relação ao tratamento e reacções provocadas pelas hipoglicemias. Detectaram-se algumas correlações inter-itens, designadamente, no desânimo existente com o plano de tratamento e nos esforços necessários para o cumprir ($r=0,72$; $p=0,001$), no sentimento de raiva/exaltação em viver com a diabetes e a perda de controlo do tratamento ($r=0,65$; $p=0,001$) e também a raiva/exaltação e a não aceitação da doença ($r=0,65$; $p=0,001$). Conjuntamente observou-se que existem correlações entre a falta de educação terapêutica em relação à doença e a vivência de situações sociais desconfortáveis ($r=0,38$; $p=0,005$) e a falta de educação terapêutica e a não adesão ao tratamento ($r=0,45$; $p=0,005$).

Conclusão: Identificam-se categoricamente áreas mais problemáticas em relação à diabetes que se interrelacionam e que influenciam, por vezes, negativamente outras dimensões psicológicas e comportamentais, levando sobretudo a um fraco controlo metabólico reflectido na A1c.

P18 DIABETES TIPO 2 E DISLIPIDEMIA

Fátima Veiga, Carmo Cortes, Celestino Neves, Miguel Pereira, Davide Carvalho, Emília Costa, Joaquim Vasconcelos, Isabel Torres, JLMedina
Consulta Externa do Serviço de Endocrinologia, H. de S. João, E.P.E.

Introdução: A diabetes tipo 2, associada a obesidade, acompanha-se de insulino-resistência e hiperinsulinemia que são responsáveis por várias alterações. O nosso objectivo é avaliar a percentagem dos diabéticos tipo 2 que, na nossa amostra, atingem os valores preconizados pelas directrizes internacionais para os parâmetros lipídicos.

Métodos: A nossa amostra é composta por 223 doentes diabéticos de ambos os sexos, 123 são do sexo feminino (55,2%) e 100 são do sexo masculino (44,8%). As idades são compreendidas entre os 20 e 87 anos, com uma média de $60,87 \pm 10,9$ anos. Estes doentes foram seleccionados aleatoriamente entre os inscritos na Consulta de Endocrinologia do Hospital de S. João. Analisamos também os valores da microalbuminúria, considerando valores normais < 30 mg/dia. Consideramos os seguintes valores como alvo a atingir: Colesterol total < 175 mg/dl, HDL > 45 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, Triglicéridios < 150 mg/dl. Foi utilizado o programa SPSS para tratamento estatístico dos dados.

Resultados: Os doentes apresentavam os seguintes valores: Colesterol Total – $190,55 \pm 44,27$ mg/dl; Colesterol HDL – $50,45 \pm 15,79$ mg/dl; Colesterol LDL – $120,61 \pm 34,78$ mg/dl; Triglicéridios – $168,22 \pm 121,07$ mg/dl; Microalbuminúria – $78,93 \pm 246,28$. Dos doentes da amostra e dentro das faixas etárias que foram seleccionadas, atingiram os objectivos: dos 25 aos 44 anos – 12,5%; dos 45 aos 54 anos – 9,5%; dos 55 aos 74 anos – 16,8%; dos 75 aos 94 anos – 19%.

Discussão: Do nosso estudo concluímos que, dos doentes que fazem parte da amostra, só 15,2% atingiram os objectivos propostos para um controlo do perfil lipídico. Dos doentes que atingiram os objectivos, 18% são do sexo masculino e 7,6% são do sexo feminino. As alterações lipídicas são mais acentuadas no sexo feminino, o que poderá estar relacionado com a maior frequência de obesidade e com a terapêutica efectuada.

P19 IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICEMIA NA PRÁTICA CLÍNICA

Lopes F, Maia A, Cavadinha M, Neves C, Alves M, Pereira LM, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia; Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Hospital S. João, Porto

Introdução: A monitorização contínua da glicemia tem por objectivo detectar as flutuações dos níveis de glicose, informando acerca da direcção, magnitude, duração, frequência e causas. O sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics é um dispositivo profissional para a monitorização contínua da glucose no líquido intersticial, durante um período de até 48 horas. O GlucoDay, lê valores de glicose a cada segundo, fazendo ciclos de 3 em 3 minutos com média dos últimos 180 valores medidos.

Objectivos: Avaliar as potencialidades da monitorização contínua da glicemia na prática clínica.

Doentes e Métodos: A monitorização contínua da glicemia foi efectuada em 46 doentes da Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital S. João, com idades de 38,9±12 anos, 15 homens e 31 mulheres, com diabetes tipo 1 e com uma média de HbA1c de 8,4±1,8. Foram avaliados o número de episódios de hipoglicemia (< 60 mg/dl) e de valores de glicemia > 200 mg/dl por doente, a percentagem de tempo em hipoglicemia e hiperglicemia, durante o período de monitorização contínua da glicemia. A implantação do sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics foi efectuada no Hospital de Dia de Endocrinologia do Hospital S. João.

Resultados: Foram detectados 14,7±10,8 episódios de hiperglicemia nos doentes avaliados. Foram registados 8,3±9,8 episódios de hipoglicemia. A percentagem de tempo em hipoglicemia foi de 11,8±15,6. Foi possível detectar múltiplos episódios de descompensação, designadamente hipoglicemias assintomáticas ou sem sinais de alarme; hipoglicemias nocturnas; mau controlo glicémico persistente, fenómenos de Dawn e de Somogy.

Conclusões: Com a monitorização contínua da glucose adquire-se o perfil glicémico do doente, permitindo determinar padrões de controlo do diabético e controlar o esquema de

administração de insulina, de modo a prevenir as complicações agudas, sobretudo as hipoglicemias nocturnas e sem sinais de alerta.

P20 PROVAS DINÂMICAS DO HOSPITAL DE DIA DE ENDOCRINOLOGIA

Lopes F, Carvalho E, Pimentel I, Maia A, Rodrigues A, Reis C, Cavadinha M, Maia D, Neves C, Carvalho D, Medina JL

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

Em 2006, no Hospital de Dia de Endocrinologia do Hospital de S. João foram efectuadas 1893 provas, sendo 1002 (77,2%) em doentes do sexo feminino e 296 (22,8%) em doentes do sexo masculino, e com uma média de idades de 43,35±14,54 anos. Foram realizadas as seguintes provas: PTGO – 543; Colheitas horárias (12 horas) para STH – 31; Teste de TRH (200 µg) – 2; Teste de TRH (200 µg) + LHRH (100 µg) – 48; Teste de TRH (200 µg) + LHRH (100 µg) + hipoglicemia insulínica – 28; Teste de frenagem com baixa e alta dose de dexametasona – 12; Teste de frenagem nocturna com 1 mg de dexametasona – 104; Colheitas às 8 e 16 h para ACTH e cortisol – 191; Teste de CRF (100 µg) – 12; Teste de dexametasona + CRF (100 µg) – 1; Prova de hipoglicemia insulínica – 4; Prova de pentagastrina – 4; Prova de Synacthen® – 78; Prova da sandostatina – 1; Pool (PRL de 20 em 20 min.) – 739; Prova de LHRH – 7; Prova de jejum prolongado – 2; Prova do ortostatismo – 5; Prova da furosemida – 12; Prova do captopril – 8; Prova de sobrecarga salina – 12; Prova do Thyrogen® – 41; Prova da bromocriptina -1; Prova de glucagon – 5; Pesquisa de receptores anómalos da supra-renal – 2. A maioria das provas decorreu sem incidentes, com excepção para o teste de TRH e prova de TRH+LHRH onde os doentes referem de imediato, após administração de TRH endovenoso, náuseas e vertigens que desaparecem após alguns segundos, sem necessidade de intervenção. Na prova de TRH + LHRH + hipoglicemia insulínica, 3 (10,7%) doentes apresentaram sintomas severos de hipoglicemia, tratados com glucose endovenosa. As provas dinâmicas são um instrumento importante para diagnóstico e orientação na área de Endocrinologia.

P21 QUALIDADE DE VIDA EM DOENTES COM DIABETES TIPO 1 TRATADOS COM BOMBA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

Pereira LM, Neves C, Alves M, Carqueja E, Pereira JP, Arteiro C, Veiga F, Lopes F, Carvalho E, Pimentel I, Tábuas D, Medina JL
Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, H. S. João, EPE, Porto

Introdução: Com o aparecimento de novas técnicas na Medicina actual assim como novas formas de tratamento das doenças crónicas como a diabetes, torna-se imperioso que surjam também novas formas de avaliar precisamente o impacto dessa evolução no fim último desse processo, ou seja, na qualidade de vida (QoL) do doente, e no nosso caso mais precisamente do doente diabético.

Casos Clínicos: Este estudo clínico refere-se à análise da QoL de dois sujeitos do sexo feminino, portadores de diabetes tipo 1, com 19 e 5 anos de evolução, sendo propostos para colocação de bomba de infusão contínua de insulina por terem um mau controlo metabólico.

Métodos: O estudo da QoL baseou-se na aplicação de vários questionários no início da intervenção da equipa terapêutica, e na repetição da sua aplicação 6 meses depois da colocação da bomba infusora. Os questionários aplicados foram: o ADDQoL (*Audit of Diabetes Dependent Quality of Life*), DHP (*Diabetes Health Profile*), PAIDS (*Problem Areas in Diabetes Survey*), ETBB (*Experience of Treatment Beliefs and Barriers*), BSI (*Brief Symptom Inventory*).

Resultados: Detectaram-se resultados categóricos no que diz respeito ao decréscimo significativo da A1c, diminuindo de 12% para 5% em 6 meses nos 2 doentes. No ADDQoL os doentes obtiveram um resultado de -1.0 e -1.0 na 1ª aplicação e -0.4 e -0.9 na 2ª aplicação; no PAIDS os doentes registaram 30 e 48,7 na 1ª aplicação e 13,7 e 25 na 2ª aplicação; no DHP os resultados foram 23 e 44 na 1ª aplicação e 15 e 19 na 2ª aplicação. Observaram-se também alterações no ETBB que apontaram no sentido favorável do tratamento. No que concerne ao perfil psicológico estes não atingiram, em ambos os casos, valores patológicos expressos no BSI.

Conclusão: Observaram-se resultados positivos respeitante à A1c e ao incremento médio

da QoL das doentes, assim como, do impacto psicológico da diabetes, e nos benefícios relacionados com o novo tratamento.

P22 FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR CLÁSSICOS E EMERGENTES EM FUNÇÃO DO METABOLISMO DA GLICOSE

E. Rodrigues¹, A. Sousa¹, A. Gonçalves², P. Dias², V. Araújo², J. Maciel², JL Medina¹
¹Serviços de Endocrinologia e ²Cardiologia. H. S. João e Faculdade de Medicina do Porto

Objectivos: Avaliar a prevalência de factores de risco cardiovascular, clássicos e emergentes (homocisteína, Lp(a), proteína C reactiva -PCRas), e a sua distribuição de acordo com as alterações do metabolismo da glicose.

Material e Métodos: Estudo prospectivo de doentes internados por síndrome coronária aguda (SCA), estratificados segundo as alterações do metabolismo da glicose. O perfil lipídico foi colhido nas primeiras 24 horas após admissão e nos doentes sem diabetes mellitus (DM) conhecida efectuou-se PTOG ao 4^o/5^o dia. Avaliou-se a PCRas na admissão (1-2^o dia) e em pico (4-5^o dia). Os resultados são expressos em % e média±DP e a análise estatística foi efectuada com o programa SPSS.

Resultados: Avaliaram-se 191 doentes, dos quais 63(33%) já tinham diagnóstico de DM mas nos restantes 128 (66%) era desconhecido. Nestes a PTGO permitiu identificar 1 caso de AGJ (1%), 40 de DTG (21%), 22 com DM (12%) e 65 com NTG (33%). Não se verificaram diferenças entre estes grupos quanto à prevalência de colesterol total elevado (>175 mg/dl), HDL baixo, triglicéridos elevados (≥150 mg/dl), Lp(a) elevada, Apo B elevada, homocisteína e níveis de fibrinogénio. Não houve diferença significativa na PCRas na admissão, mas ao 4-5^o dia a PCR está mais elevada nos doentes com DM de novo comparativamente aos que têm tolerância à glicose normal.

Conclusões: Nesta população verificou-se uma elevada prevalência de factores de risco cardiovascular (colesterol total e HDL elevados, HDL baixo, triglicéridos elevados, Lp(a) elevada) mas não se verificaram diferenças significativas na sua prevalência quando analisados de acordo com as alterações da glicose.