



ISSN 1517-6932

# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 7 - NÚMERO 4

OUTUBRO - 2007

[www.endocrino.com](http://www.endocrino.com)



*Um símbolo pagão no Natal*

A árvore de Natal nasceu de um símbolo pagão, foi incorporada inteligentemente pela igreja, a uma das mais bonitas festas cristãs: o NATAL, festa de comemoração do nascimento de Jesus Cristo, o filho de DEUS.

A árvore da idolatria teve que ser batizada e assimilada por ser indestrutível, enraizada no solo, ereta e projetada para o alto, o que estabelecia simbolicamente a ligação entre a terra e o além.

Velhas mitologias a invocavam para representar a vida do cosmos, o crescimento, a multiplicação e a regeneração da natureza. Associavam-na a entidades imaginárias, divinas ou não.

Entre os egípcios, o cedro era relacionado a Osíris; os gregos ligavam o abeto a Átis, a azinheira a Júpiter. Os germânicos colocavam presentes sob o carvalho sagrado de Odin, para obter o sorriso e alegria das crianças.

Às vésperas do solstício de inverno, os pagãos da Europa do Norte, especialmente os da região compreendida pelos atuais territórios da Letônia, Lituânia e Estônia, embrenhavam-se nos bosques e cortavam pinheiros. Transportavam-nos às casas e os colocavam em vasos de terra, exatamente como acontece agora. Os pinheiros eram enfeitados com guirlandas, ovos pintados e pequenos doces; por último, cantavam e dançavam em torno dos pinheiros ornamentados. Saudavam tanto o fenômeno astronômico como as colheitas obtidas no ano que findava. A tradição disseminou-se por todo o mundo pagão.

No início do século 8, quando o monge beneditino anglo-saxão Bonifácio foi autorizado pelo papa Gregório II a trabalhar como missionário na Turíngia, na Alemanha central, o então futuro santo católico deparou-se com o culto generalizado da árvore. Primeiro, combateu-o duramente. Chegou a empunhar o machado e abater uma árvore sagrada erguida no topo de um monte, para mostrar a inexistência dos deuses pagãos. Depois, passou a invocar o perfil triangular do abeto como Símbolo da Santíssima Trindade.

Inteligente, São Bonifácio achou melhor não lutar. Começou a comparar as folhas perenes e resistentes do pinheiro a Jesus, fonte da vida eterna.

Acredita-se que a tradição de incorporar este símbolo de origem pagã ao Natal do mundo cristão, começou em 1530, na Alemanha, com Martinho Lutero. Certa noite, enquanto caminhava pela floresta, Lutero ficou impressionado com a beleza dos pinheiros cobertos de neve. As estrelas do céu ajudaram a compor a imagem que Lutero reproduziu com galhos de árvore em sua casa. Além das estrelas, algodão e outros enfeites, ele utilizou velas acesas para mostrar aos seus familiares a bela cena que havia presenciado na floresta.

Portanto, os alemães foram os primeiros a adotar a árvore como símbolo cristão! Acrescentaram-lhe frutas, doces, velas e flores de papel colorido – as brancas para representar a inocência, as vermelhas, o conhecimento.

A árvore não foi facilmente aceita pelos puritanos. Foi a Casa Real Britânica através da rainha Vitória quem realmente popularizou a árvore. Em 1848, a revista *Illustrated London News* publicou uma gravura na qual a rainha Vitória, o marido e os filhos apareciam no interior do castelo de Windsor em torno de uma enorme árvore de Natal. Tudo o que a rainha Vitória fazia ditava moda. Enfraqueceram-se as resistências. Na França, a novidade chegou em 1840, por iniciativa da princesa alemã Helena de Mecklemburgo, mulher do duque de Orleans. Portugal e Brasil foram adeptos ainda mais tardios. Hoje, em nosso país, o cristão que não a tiver em casa no dia 25 de dezembro, estará realizando uma festa sem graça.

### A cronologia da disseminação, pelo mundo cristão, da árvore do Natal

*Baseado no Jornal The Times, Inglaterra, 2003.*

**Séc XVI, 1510:** A primeira referência ao abeto decorado para o Natal, em Riga, Latvia, logo depois também em Paris. Na Alemanha o reformador Martinho Lutero é o primeiro a usar velas em árvores de natal.

**1840:** O Príncipe Albert (casado com a Rainha Vitória) levou a tradição da Alemanha para a Inglaterra e montou no Palácio de Windsor a primeira Árvore de Natal daquele país. O público encantando com a idéia começou a fazê-lo, também, em suas casas, decorando árvores com velas, doces e bolos pendurados com fitas coloridas e correntes de papel.

**1842:** Charles Minnegrode levou o costume para os EUA, montando a primeira árvore de Natal em Williamsburg, Virginia.

**1850:** Em meados do século, a empresa alemã Lauscha começou a produzir enfeites de vidro. Foram eles também que introduziram o “Rauschdoldengel”, um anjo dourado, feito de lata,

para ser colocado no alto da árvore.

**1870/1880:** Nesta época, enfeites de natal começaram a ser vendidos na Inglaterra e EUA.

**1882:** Edward Johnson, um colega de Thomas Edison, iluminou uma árvore de natal com uma cadeia de 80 pequenas lâmpadas elétricas.

**1890:** Produção em massa de lâmpadas de natal.

**1900:** As lojas começaram a colocar grandes e iluminadas árvores de natal para atrair clientes.

A árvore de Natal está conosco em todas as casas iluminando os sorrisos das crianças, na espera do presente tão desejado e que será depositado bem debaixo DELE pelo velhinho, gordinho, sorridente e mais querido do mundo. Que bom ter belas lembranças!

O Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, deseja a todos os nossos leitores um Natal muito lindo com uma grande árvore verdinha, cheia de luzinhas coloridas, crianças barulhentas, presentes, panetone, champanhe e sobretudo muita saúde!

Bom Natal!

**Editores Chefes**

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)  
Telma L. Skare (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama ( FEPAR)

**Editores**

André F. Piccolomini (McGill-Ca)  
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)  
Gleyne L. K. Biagini (HUEC)  
João Carlos Repka (HAC)  
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)  
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)  
Maria Augusta Zella (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Salmo Raskin (PUC-PR - FEPAR)  
Stenio L. Camacho (FEPAR)  
Wilson Eik Filho (UEM)

**Editores convidados**

Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Edgard Niclewicz(CDC-Pr)  
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)  
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)  
Hans Graf (UFPR)  
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A B. Borba (HUEC)  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Marcelo Leitão (UNICENP)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões  
(PUCPR, UFPR)  
Maressa Priscila Krause (UFPR)  
Milene Frey (UFPR)  
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.  
Diabetes Care Manager- (Los Angeles  
Children Hospital)  
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Priscila B. Dabaghi (UTP)  
Regina M. Vilela (UTP)  
Rosana Radominski (UFPR)  
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

**Colaboradores: Residentes de Endocrinologia  
e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico  
de Curitiba**

Priscila Coutinho, Thaisa Jonasson, Patrícia Teixeira  
de Freitas, Jeanne D Gama

**Consultoria:** Maria Isabel S. Kinasz  
Maria da Conceição Kury da Silva  
(Bibliotecárias FEPAR)

**Impressão:** Total Editora Ltda  
Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010  
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho  
Curitiba - PR - CEP: 80.730-000  
e-mail: edipar@edipar.com.br

**Revisão final:** GEED-HUEC

**Diagramação:** Mirmaluci R. Gama,  
Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato



Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é  
uma revista médico-científica trimestral de  
distribuição gratuita.

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:  
R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.  
Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.  
site: www.endocrino.com  
e-mail: endocrinohuec@ig.com.br  
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

**Sumário**

**Editorial**.....727

**Artigos Originais**

Avaliação antropométrica de pais de crianças submetidas ao programa  
de educação nutricional.....730

Associação entre doenças tireoidianas e lúpus eritematoso sistêmico.....733

**Relato de Casos**

Síndrome de Schmidt – relato de caso e revisão da literatura.....737

Doença de Paget.....741

Tópicos em Clínica Médica

Relato de Caso e Revisão de Literatura

Doença mista do tecido conjuntivo.....745

**Mini Revisão**

Insuficiência adrenal na gravidez.....748

**Artigo de Revisão**

Tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide e manejo  
das lesões metastáticas e recorrentes.....754

**Capa**

Foto: banco de imagens da Total Editora

# ARTIGO ORIGINAL

## AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA DE PAIS DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL NUTRITIONAL CONDITION ASSESSMENT OF PARENTS WHOSE CHILDREN HAVE TAKEN PART OF A NUTRITIONAL EDUCATION PROGRAM

RAQUEL GORETTI ECKERT<sup>1</sup>  
ANA FLÁVIA DE OLIVEIRA<sup>1,2</sup>

Descritores: Estado Nutricional, Circunferência Abdominal, Obesidade  
Keywords: Nutritional Status, Abdominal Circumference, Obesity

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de pais de crianças submetidos ao Programa de Educação Nutricional.

**Métodos:** Foram avaliados 121 indivíduos adultos de baixa renda, pais de crianças submetidas ao Programa de Educação Nutricional. A avaliação do estado nutricional foi realizada por medidas antropométricas, utilizando-se do índice de massa corpórea e circunferência abdominal.

**Resultados:** A média de idade foi de 35,9 ± 7,9 anos, com mediana de 35 anos, variando entre 21 e 58 anos. Predominou o sexo feminino, onde 106 (87,6%) eram mulheres. Observou-se alta prevalência de excesso de peso, perfazendo um total de 65 (53,8%) participantes. Observou-se ainda que 59,5% dos participantes apresentaram circunferência abdominal elevada.

**Conclusão:** A amostra avaliada foi caracterizada por indivíduos com excesso de peso, sendo que este obteve relação significativa com o aumento da circunferência abdominal ( $p < 0,0001$ ). **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 729-732.**

### Abstract

**Objective:** Evaluation of the nutritional condition in the parents of children submitted to the Nutritional Education Program.

**Methods:** 121 adults were evaluated, coming from families with low income, parents of children submitted to the Nutritional Education Program. The nutrition condition evaluation was accomplished through anthropometric measures as body mass index and abdominal circumference.

**Results:** The average age was 35.9 ± 7.9 years old, with median 35 years old, varying between 21 and 58 years old. The female gender predominated – 106 (87.6%). High prevalence of overweight was observed, bringing up a total of 65 (53.8%) participants. It was still observed that 59.5% of the participants had presented with altered abdominal circumference.

**Conclusion:** The sample studied was characterized by individuals with overweight, this finding was in accordance with the increase of abdominal circumference ( $p < 0.0001$ ). **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 729-732.**

### INTRODUÇÃO

A sociedade moderna está passando por um processo denominado transição epidemiológica, caracterizado pelo aumento da morbidade por doenças crônicas como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes, e concomitante redução de mortes por doenças infecto-parasitárias. Isso se deve a vários fatores, porém destacam-se as alterações na dieta populacional, caracterizada pela maior ingestão de alimentos fontes de gordura saturada e açúcares, além da redução no consumo

de carboidratos de lenta absorção, grãos, frutas e verduras; aliado à diminuição dos exercícios que demandem energia, resultando em aumento dos índices de sobrepeso e obesidade, o qual se denomina de transição nutricional<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Atualmente, a obesidade é considerada a maior e mais importante desordem nutricional, de causa multifatorial, presente tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. No Brasil, ela atinge grande parcela da população, distribuídas em todas as regiões e estratos socioeconômicos, porém, é proporcionalmente mais elevada entre as famílias de baixa renda, com maior incidência entre indivíduos do gênero feminino<sup>5,7,8</sup>.

Em virtude da má distribuição de renda no país, ainda existe uma grande parcela da população submetida à fome e ingestão insuficiente de energia para suprimento das necessidades fisiológicas<sup>9,10</sup>. Assim, como a obesidade é fator de risco para desenvolvimento de diversas complicações, a desnutrição é fator determinante para aumentar a suscetibilidade à infecções, deficiência na cicatrização de feridas, falência respiratória e insuficiência cardíaca<sup>11,12,13</sup>.

Considerando os agravos decorrentes do excesso de peso para a saúde do ser humano e, além disso, a influência do estado nutricional dos pais sob o estado nutricional dos filhos, este estudo teve como principal objetivo avaliar o estado nutricional dos pais de crianças submetidas ao Programa de Educação Nutricional.

### MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa faz parte do “Projeto Nutr”, que é um projeto de extensão que realiza avaliação, monitoramento e educação nutricional de crianças e adolescentes em instituições de ensino no município de Cascavel – Paraná. O estudo foi realizado em duas instituições de ensino filantrópicas localizadas na periferia da cidade freqüentada por crianças de baixa renda. O critério de inclusão das crianças nestas instituições é a família ter renda de até um salário mínimo.

Foram incluídos no estudo, os pais das crianças matriculadas nas referidas instituições, no ano de 2005. Foram excluídas da pesquisa as mulheres gestantes, ou que estivessem fazendo uso de colete na região abdominal; e ainda, alguns adolescentes que participaram da reunião como representante dos pais.

A avaliação nutricional foi realizada por meio de medidas antropométricas (peso, altura e circunferência abdominal). A avaliação antropométrica se deu nas reuniões dos pais das escolas estudadas. Neste momento, o grupo de estudo realizava palestras de educação nutricional.

Para o diagnóstico nutricional foi utilizado o Índice de Massa Corpórea (IMC), considerando-se valor inferior a 18,5

<sup>1</sup>Faculdade Assis Gurgacz, FAG.

<sup>2</sup>Universidade Tecnológica Federal do Paraná, UTFPR.  
Email: anaflavia\_nutri@hotmail.com

Kg/m<sup>2</sup> como desnutrido, entre 18,5 e 24,9 Kg/m<sup>2</sup> como eutrófico, entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso, entre 30 e 39,9 Kg/m<sup>2</sup> como obeso, e acima de 40 Kg/m<sup>2</sup> como obeso mórbido. Quanto à gordura corpórea centralizada, foi realizada a circunferência abdominal (CA), sendo classificada de acordo com a proposta do NCEP-ATPIII, que considera com risco elevado de doenças associadas à obesidade quando a CA for > 88 cm para mulheres e > 102 cm para homens.

O termo de consentimento livre esclarecido foi entregue aos pais informando-lhes sobre o projeto e solicitando seu consentimento para participação no estudo. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

Para tabulação dos dados foi utilizado o Excel, e para análise descritiva foi utilizado o Programa Epi-Info versão 6.02<sup>14</sup>, utilizando o teste do qui-quadrado para estudar possíveis associações entre as variáveis estudadas, fixando-se o nível de rejeição da hipótese de nulidade em 0,05 ( $p < 5\%$ ).

## RESULTADOS

Foram avaliados 121 indivíduos, oriundos de população de baixa renda, pais ou responsáveis de crianças pertencentes a duas instituições de ensino filantrópicas. A média de idade para esta população foi de  $35,9 \pm 7,9$  anos, com mediana de 35 anos, variando entre 21 e 58 anos. Este grupo caracterizou-se predominantemente por indivíduos do sexo feminino, onde 106 (87,6%) eram mulheres.

A média de peso na população estudada foi de  $65,2 \pm 13,6$  Kg, com mediana de 64 Kg, variando entre 43 e 106 Kg. Observa-se ainda, nesta população, que a média de altura foi de  $159 \pm 7,5$  cm, com mediana 158 cm, variando entre 144 e 181 cm. Com relação ao estado nutricional dos participantes, ressalta-se a alta prevalência de excesso de peso, perfazendo um total de 65 (53,8%) participantes. Em contrapartida, apenas dois (1,7%) participantes encontravam-se desnutridos, conforme se pode observar na Tabela 1.

**Tabela 1** - Diagnóstico do estado nutricional dos participantes.

Estado Nutricional	n°	%
Desnutrição	02	1,7
Eutrofia	54	44,6
Sobrepeso	41	33,9
Obesidade	21	17,4
Obesidade mórbida	03	2,5
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

A média e desvio padrão da circunferência abdominal foi de  $86,7 \pm 13,2$  cm com mediana 87 cm, variando entre 63 e 136 cm. A classificação quanto ao risco de doença cardiovascular de acordo com a circunferência abdominal pode ser visibilizado na tabela 2, onde 50 (41,3%) participantes apresentaram valores acima do preconizado (todos do sexo feminino).

**Tabela 2** - Classificação quanto ao risco de doença cardiovascular de acordo com a circunferência abdominal.

Risco	n°	%
Presente	50	41,3
Ausente	71	58,7
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

Encontrou-se relação significativa entre a circunferência abdominal e o excesso de peso ( $p < 0,0001$ ), onde pessoas com excesso de peso apresentaram maior circunferência abdominal, comparadas àquelas sem excesso de peso, como se pode observar na Tabela 3.

**Tabela 3** - Relação entre o excesso de peso e a circunferência abdominal aumentada (CA)

	Com risco (CA)	Sem risco (CA)	Total
Com excesso de peso	48	17	65
Sem excesso de peso	2	54	56
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>71</b>	<b>121</b>

Com excesso de peso ( $IMC > 24,9$  Kg/m<sup>2</sup>); Sem excesso de peso ( $IMC < 24,9$  Kg/m<sup>2</sup>); Com risco para CA (CA > 102 cm para homens e CA > 88 cm para mulheres); Sem risco para CA (CA < 102 cm para homens e CA < 88 cm para mulheres).

## DISCUSSÃO

A predominância de indivíduos do sexo feminino nesta população pode ser explicada pelo fato de que, na maioria das famílias, as mães são mais presentes no processo educacional de seus filhos, sendo mais participativa em reuniões escolares.

Através dos resultados do estado nutricional da população avaliada, observam-se nitidamente os reflexos do processo de transição nutricional, ou seja, redução nos níveis de indivíduos com baixo peso e aumento significativo de pessoas com excesso de peso. A obesidade pode ser causada por uma interação de fatores dietéticos, ambientais e genéticos. Porém, existem poucas evidências de que os fatores genéticos sejam os maiores causadores do excesso de peso nos indivíduos, reforçando que os fatores alimentares e o sedentarismo são os maiores desencadeadores deste processo<sup>15</sup>.

Censos antropométricos realizados nas favelas de São Paulo revelaram a prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade quando comparados com indivíduos desnutridos na mesma população. Neste grupo, encontrou-se 9% dos indivíduos com peso abaixo do adequado (desnutrição), ao passo que 35% encontravam-se com excesso de peso<sup>16</sup>.

Devido à baixa condição sócio econômica em que estas pessoas estão inseridas, é provável que os gêneros alimentícios selecionados para alimentação da família, sejam de baixo custo e alta densidade energética contribuindo, desta maneira, para o aumento do peso corporal. Silva (1995) em trabalho realizado com 40 mulheres obesas de baixa renda no Rio de Janeiro, observou este tipo de padrão de consumo alimentar<sup>17</sup>.

Segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar, a média nacional de indivíduos com sobrepeso e obesidade foi de 40%. Nesta população estudada, observou-se 53,8% dos indivíduos com excesso de peso e com índices acima da média nacional<sup>18</sup>. Em contrapartida, a desnutrição representou apenas 1,7% do grupo avaliado. Considerando que a média nacional de adultos com baixo peso é de 4,9%, este estudo apresenta índices inferiores à média nacional. Ressalta-se ainda que em populações que tenham entre 3 e 5% de indivíduos com baixo peso, como no grupo ora avaliado, não existe fome<sup>19</sup>.

Apesar dos índices quase insignificantes de indivíduos desnutridos, pode-se supor que grande parte desta população apresenta deficiência de micronutrientes, encontrados em frutas, legumes e verduras. Considerando a baixa renda per capita destas famílias, no momento da compra de alimentos, o critério para escolha dos gêneros são os que propiciam maior saciedade. Em pesquisa realizada por Ferreira & Magalhães (2005), na Favela da Rocinha, no Rio de Janeiro, constatou-se que as frutas, queijo, iogurte e carnes são consumidos esporadicamente pelos seus moradores, e que a dieta básica se constitui de arroz e feijão, alimentos que propiciam saciedade<sup>20</sup>. Com intuito semelhante, Lopes *et al* (2005) avaliaram o consumo de nutrientes entre adultos e idosos participantes de um projeto assistencial, e também encontraram baixa ingestão de fibras, vitaminas e minerais<sup>21</sup>.

O acúmulo de gordura na região abdominal é fator agravante para o desenvolvimento de complicações cardio-

vasculares, diabetes, hipertensão, entre outras doenças. Em uma população caracterizada pela prevalência de indivíduos com excesso de peso, o aumento da circunferência abdominal viria para somar e agravar ainda mais este quadro. Cercato *et al* (2000) analisando uma população de obesos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, observou nitidamente o aumento da prevalência de hipertensão, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia com o aumento de peso<sup>9</sup>. Piccini (1993), estudando a obesidade como fator de risco para a hipertensão, em indivíduos obesos residentes em Pelotas (RS), diagnosticou que os obesos têm risco 2,5 vezes maior de apresentarem hipertensão, quando comparados com indivíduos de peso adequado<sup>22</sup>.

Nesta pesquisa, encontrou-se relação estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) quando relacionamos o excesso de peso e o aumento da circunferência abdominal; estes dados mostraram que esta população possui alto risco de desenvolvimento de doenças associadas ao excesso de peso centralizado.

## CONCLUSÃO

A amostra avaliada foi caracterizada por indivíduos com excesso de peso, sendo que este obteve relação significativa com o aumento da circunferência abdominal. Este dado é importante de ser avaliado quando se insere crianças em Programas de Educação Nutricional, pois se considera que os hábitos alimentares dos pais são referência para formação dos hábitos alimentares dos filhos, sendo necessária a inserção dos pais neste processo, incentivando a adoção de hábitos alimentares saudáveis.

## Referências

- MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; COSTA, R.B.. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). **Revista Saúde Pública**. [S.l.], v. 34, p. 251-258, 2000.
- MONTEIRO, C.A. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: **Hucitec**, 1995.
- PINHEIRO, A.R.O.; FREITAS, S.F.T.; CORSO, A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 54, p. 53-533, 2004.
- POPKIN, B.M. Nutritional patterns and transitions. **Popul Dev Rev**. [S.l.], v. 19, p. 138-157, 1993.
- PRATA, R.P. A transição epidemiológica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. [S.l.], v. 2, p. 168-175, 1992.
- SAWAYA, A.L. Transição: desnutrição energético protéica e obesidade. In: SAWAYA, A.L. (Org). **Desnutrição Urbana no Brasil em um período de transição**. São Paulo: Cortez, 1997.
- POPKIN, B.M.; DOAK, C.M. The obesity epidemic is a world-wide phenomenon. **Nutrition Reviews**. Washington, v. 56, p. 106-114, 1998.
- FERREIRA, H.S.; FLORÊNCIO, T.M.T.M.; FRAGOSO, M.A.C.; MELO, F.P.; SILVA, T.G. Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 2, p. 209-218, 2005.

- CERCATO, C.; SILVA, S.; SATO, A.; MANCINI, M.; HALPERN, A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. [S.l.], v. 44, p. 45-48, 2000.
- FERREIRA, HS. **Desnutrição: magnitude, significado social e possibilidade de prevenção**. Maceió: Universidade Federal de Alagoas, 2000.
- CERCATO, C.; MANCINI, M.C.; ARGUELLO, A.M.C.; PASSOS, V.Q.; VILLARES, S.M.F.; HALPERN, A. Systemic hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia in relation body mass index: evaluation of a Brazilian Population. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**. [S.l.], v. 3, p. 113-118, 2004.
- MCWHIRTER, J.P. & PENNINGTON, C.R. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. **Br Med J**. [S.l.], p. 945-948, 1994.
- PITANGA, F.J.G. & LESSA, I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador – Bahia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [S.l.], v. 85, p. 26-31, 2005.
- EPI-INFO: - DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. Epi Info, version 6,2 a word processing, database and stastic program for epidemiology on microcomputers Georgia, **Center for Disease Control**, 1997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. **Technical Report Series**. Geneva, p. 69-73, 1990.
- SAWAYA, A.L.; SOLYMOS, G.M.B.; FLORÊNCIO, T.M.M.T.; MARTINS, P.A. Os dois Brasis: quem são, onde estão e como vivem os pobres brasileiros. **Estudos Avançados**. [S.l.], v. 48, p. 21-45, 2003.
- SILVA, D.O. **O fiel da balança na história do corpo obeso em mulheres de baixa renda**. 1997. Dissertação de mestrado – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- Ministério da Saúde, **Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003**, Rio de Janeiro: IBGE, 2004.
- MONTEIRO, C.A.. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. **Estudos Avançados**. São Paulo, v. 48, p. 7-20, 2003.
- FERREIRA, V.A. & MAGALHÃES, R. Obesidade e pobreza: o aparente paradoxo. Um estudo com mulheres da Favela da Rocinha, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 6, p. 1792-1800, 2005.
- LOPES, A.C.S.; CAIAFFA, W.T. ; SICHIERI, R. ; MINGOTI, S.A.; COSTA, M.F.L. Consumo de nutrientes em adultos e idosos em estudo de base populacional: Projeto Bambuí. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 4, p. 1201-1209, 2005.
- PICCINI, R.X. **Hipertensão arterial sistêmica em Pelotas, RS: prevalência, fatores de risco e manejo**. 1993. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço: Curso de Nutrição da Faculdade Assis Gurgacs

Universidade Estadual de Londrina - Londrina-PR

Recebido em 03-08-2007

Revisado em 15-08-2007

29-08-2007

Aceito em 14-09-2007

# ARTIGO ORIGINAL

## ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS TIREOIDIANAS E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THYROID DISEASES

THELMA L. SKARE<sup>1</sup>

RAFAELA FERNANDA LEBBOS RUZON<sup>2</sup>

CAMILA DOURADO SODÁRIO<sup>2</sup>

Descritores: Lupus Eritematoso Sistêmico; Tireóide; Auto-imunidade

Keywords: Lupus Erythematosus Systemic; Thyroid; Autoimmunity

### Resumo

**Justificativa:** As doenças auto-imunes podem ocorrer simultaneamente em um mesmo paciente. Reconhecer as particularidades de um paciente reumático com doença tireoidiana co-existente pode auxiliar o clínico a aumentar o índice de suspeita para a associação.

**Objetivo:** Estudar a prevalência de desordens tireoidianas em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e analisar as peculiaridades desta população em relação ao paciente lúpico sem doença tireoidiana associada.

**Métodos:** Foram revisados os prontuários de 227 pacientes lúpicos, do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Destes, 169 tinham estudo da função tireoidiana e se constituíram na população analisada.

**Resultados:** Dos 169 pacientes, 165 (97,63%) eram mulheres e 4 (2,37%) eram homens, com idade média de diagnóstico entre 31 anos e tempo médio de doença de 84 meses. Em 38 (22,48%) existia hipotireoidismo e nenhum tinha hipertireoidismo. Todos os pacientes que apresentaram disfunção da tireóide eram do sexo feminino.

Estudando-se os pacientes lúpicos com e sem hipertireoidismo, não se encontrou diferença quanto à presença de: *Sjögren* secundário ( $p=0,32$ ), glomerulonefrite ( $p=0,06$ ), *Raynaud* ( $p=0,23$ ), lesão discóide ( $p=0,50$ ), artrite ( $p=0,83$ ), serosite ( $p=0,57$ ), envolvimento do SNC ( $p=1,00$ ), plaquetopenia ( $p=0,76$ ), leucopenia ( $p=0,75$ ), presença de aftas ( $p=0,75$ ) e de fotossensibilidade ( $p=0,12$ ). A anemia hemolítica foi mais comum naqueles com hipotireoidismo ( $p=0,02$ ). Em relação ao perfil de auto anticorpos apenas o anticorpo anti-RO demonstrou guardar uma associação negativa com aparecimento de hipotireoidismo ( $p=0,01$ ).

**Conclusões:** A prevalência de hipotireoidismo na população com LES local é de 22,4% e a única diferença observada entre pacientes lúpicos com e sem disfunção de tireóide foram maior ocorrência de anemia hemolítica e menor positividade do anticorpo anti-RO. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 733-736.**

### Abstract

**Background:** Autoimmune diseases can occur simultaneously in the same patient. Recognizing the particularities of a rheumatic patient with thyroid disease can help the doctor increase the rate of suspicion for the association.

**Objective:** To study the prevalence of thyroid disorders in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients and the peculiarities of the population with and without associated thyroid disease.

**Methods:** We reviewed the charts of 227 lupus patients of the Rheumatology Unit of Hospital Evangélico de Curitiba. In 169 of them there were studies of thyroid function and this was

the analyzed sample.

**Results:** In this study, 165 (97,63%) were women and 4 (2,37%) were men, with mean diagnostic age of 31 years and mean disease duration of 84 months.

In this population, 38 (22,48%) had hypothyroidism and nobody had hyperthyroidism. All hypothyroid patients were women.

We could not find differences regarding the presence of: secondary *Sjögren* ( $p=0,32$ ), glomerulonephritis ( $p=0,06$ ), *Raynaud* ( $p=0,23$ ), discoid lesions ( $p=0,50$ ), arthritis ( $p=0,83$ ), serositis ( $p=0,57$ ), CNS disorders ( $p=1,00$ ), plaquetopenia ( $p=0,76$ ), leucopenia ( $p=0,75$ ), aphthas ( $p=0,75$ ) and photosensitivity ( $p=0,12$ ). Hemolytic anemia was more common in hypothyroid patients ( $p=0,02$ ). Auto antibody profile was similar in the two population except for the anti RO that was less common in patients with hypothyroidism ( $p=0,01$ ).

**Conclusions:** The prevalence of hypothyroidism in SLE patients is 22,4% and the only difference between SLE hypothyroid and normothyroid patients were: hemolytic anemia (more common) and anti RO (less common). **Endocrinol diabetes clin exp 2007;733-736.**

### INTRODUÇÃO

As doenças da tireóide acometem cerca de 12% da população geral. Sua prevalência é maior em idosos do sexo feminino e nos indivíduos com anticorpos anti-tireoidianos (AAT). Nos Estados Unidos, a prevalência de hipotireoidismo primário é de 4,6%, a de hipertireoidismo de 1,3% e a de positividade de anticorpos anti-peroxidase (ATPO) de 13%<sup>1</sup>.

As doenças auto-imunes da tireóide (DAIT) compreendem todo um espectro de condições, estando nos dois extremos o hipertireoidismo (doença de *Graves*) e o hipotireoidismo auto-imune. No caso desta última, duas formas clínicas podem ocorrer: a com bócio (tireoidite de *Hashimoto*) e a sem bócio (tireoidite atrófica ou mixedema).

As DAIT podem aparecer no curso de várias outras doenças auto-imunes, inclusive as não-órgão-específicas como lupus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR) e síndrome de *Sjögren* (SS)<sup>2</sup>. Por outro lado, anticorpos sugestivos de doenças auto-imunes sistêmicas como o FAN também são encontrados no soro de pacientes com tireoidite auto-imune<sup>2</sup>.

A causa deste agrupamento de enfermidades auto-imunes num mesmo indivíduo não é bem compreendida.

Doenças auto-imunes caracterizam-se pela etiologia multifatorial, onde fatores genéticos, endócrinos, imunológicos, infecciosos, ambientais e, até mesmo, emocionais contribuem para o desencadeamento e agravamento dos processos lesivos<sup>3</sup>. Muitos destes fatores são comuns a várias entidades auto-imunes. Tal fato pode explicar por que, em um mesmo paciente, podem ser encontradas associações dessas doen-

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

<sup>2</sup>Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
e-mail:rafaruzon@gmail.com



ças. A tireoidopatia auto-imune, por exemplo, além de cursar com LES, AR e SS, associa-se, também, à arterite de células gigantes<sup>3</sup>, doença celíaca<sup>4</sup> e diabetes mellitus<sup>5</sup>.

A associação do LES com distúrbios tireoidianos, foi inicialmente descrita em 1961 por *White* e cols<sup>6</sup> e *Hijmans* e cols<sup>7</sup> e, desde então, muitos estudos confirmaram a ligação entre elas<sup>8</sup>. Todavia existe desacordo na literatura se o achado mais freqüente é com o hipo ou o hipertireoidismo<sup>9</sup>.

Como pode ser observado, o diagnóstico de uma doença auto-imune deve alertar o clínico para o diagnóstico das demais patologias que podem vir agrupadas em uma síndrome de poliendocrinopatia auto-imune. Sintomas de disfunção tireoidianas como dores articulares, cansaço, perda de cabelo, fraqueza muscular e mialgias se superimpõe facilmente aos de uma enfermidade reumática. Todavia, o reconhecimento da etiologia de tais sintomas é fundamental para o tratamento adequado.

Reconhecer as particularidades de um paciente reumático com doença tireoidiana co-existente pode auxiliar o clínico a aumentar o índice de suspeita para o agrupamento de patologias auto-imunes. Neste contexto é que se insere o presente estudo que objetiva estudar a prevalência de distúrbios tireoidianos em uma população com LES. Analisa também, as peculiaridades desta população em relação ao paciente lúpico sem doença tireoidiana associada.

**MÉTODOS**

Foram revisados os prontuários de 227 pacientes lúpicos do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com pelo menos 4 critérios classifica-

tórios para LES do *American College of Rheumatology*<sup>10</sup> para esta patologia. Destes, 169 tinham estudo da função tireoidiana e se constituíram na população analisada.

Os parâmetros estudados foram idade de diagnóstico (em anos); tempo da doença (em meses); disfunção de tireóide (pela dosagem de T3, T4 e TSH) e auto-anticorpos de tireóide (ATPO e ATg); presença dos anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina IgG e IgM e LAC; fator reumatóide (teste do látex); fator antinuclear (FAN). Além disto observaram-se os achados clínicos de presença de SS secundário, (utilizando-se para o seu diagnóstico os Critérios Diagnósticos Europeu<sup>11</sup>), glomerulonefrite, presença de *Raynaud*, lesão discóide, artrite, serosites (pleurite e pericardite), envolvimento do sistema nervoso central (SNC) convulsões; anemia hemolítica, plaquetopenia e leucopenia, e também presença de aftas e fotossensibilidade.

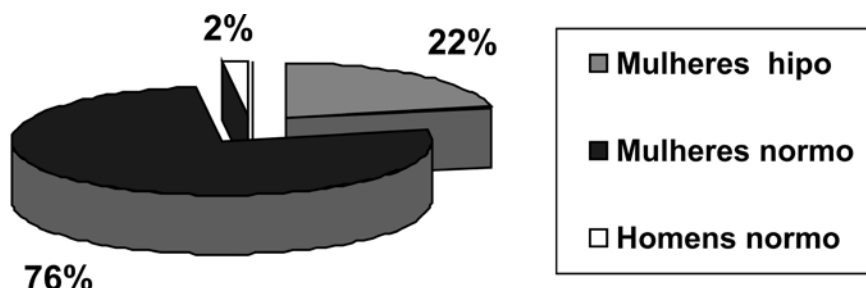
Os dados obtidos foram alocados em tabelas do Excel e estudados através de tabelas de freqüência e contingência usando-se os testes t, *Fisher* e qui-quadrado com auxílio do software *Graph Pad Prism* versão 4.0. Nível de significância adotado de 5%.

**RESULTADOS**

Dos 169 pacientes estudados, 165 (97,63%) eram mulheres e apenas 4 (2,37%) eram homens, com idade de diagnóstico entre 5 e 73 anos (média de 31.00 ± 30.91 anos) cujo tempo da doença variou de 12 a 420 meses (média de 84.00 ± 92.64 meses).

Dentre esses pacientes, 38 (22,48%) tinham hipotireoidismo e nenhum tinha hipertireoidismo, sendo a população com disfunção da tireóide toda do sexo feminino.

**GRÁFICO 1:** População portadora de LES com hipotireoidismo (hipo) e função tireoideana normal (normo)



A análise da disfunção tireoidiana em relação aos dados demográficos encontra-se na tabela 1.

TABELA 1 - ANÁLISE DE DISFUNÇÃO DE TIREÓIDE EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO COM LES (N=169)			
	HIPOTIREOIDISMO	NORMOTIREOIDE	p
Masculino n=4 (2,37%)	n (0); 0,00%	n (4); 100,00%	p=0,57 (1)
Feminino n=165 (97,63%)	n (38); 23,03%	n (127); 76,97%	
Tempo médio de doença (em meses)	87,91	108,3	p=0,08 (2)
Idade de diagnóstico (em anos)	34,26	29,77	p=0,03 (2)
n = número da amostra (1)- Teste de <i>Fisher</i> (2)- Teste t student			

O estudo da associação entre disfunção de tireóide e a presença de auto-anticorpos está resumido na tabela 2.

<b>TABELA 2 - ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO DE TIREÓIDE E AUTO-ANTICORPOS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO</b>			
	HIPOTIREOIDISMO	NORMOTIREOIDE	p
Látex n=36 (24,49%)	n (33); 36,36%	n (114); 21,05%	p=0,07 (2)
Anti-Ro n=94 (60,26%)	n (34); 41,18%	n (122); 65,57%	p=0,01(2)
Anti-La n=26 (16,67%)	n (34); 20,59%	n (122); 15,57%	p=0,48 (2)
ACA IgG n=27 (16,98%)	n (36); 13,89%	n (123); 17,89%	p=0,31 (2)
ACA IgM n=17 (10,76%)	n (35); 8,57%	n (123); 11,38%	p=0,76(1)
LAC n=13 (16,67%)	n (17); 5,88%	n (61); 19,67%	p=0,27 (1)
n = número da amostra (1)- Teste de Fisher (2)- Teste Qui-quadrado			

Não houve diferença estatística quanto à presença das seguintes características clínicas: *Sjögren* secundário, glomerulonefrite, *Raynaud*, lesão discóide, artrite, serosite, envolvimento do SNC (história de convulsões e/ou psicose), plaquetopenia, leucopenia, presença de aftas e de fotossensibilidade. Tabela 3.

<b>TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DISFUNÇÃO DA TIREÓIDE</b>			
	HIPOTIREOIDISMO	NORMOTIREOIDE	p
SS n=34 (33,01%)	n (27); 40,74%	n (96); 23,96%	p=0,32 (1)
GMF n=55 (33,13%)	n (38); 21,05%	n (127); 37,01%	p=0,06 (1)
RY n=85 (54,49%)	n (33); 63,64%	n (123); 52,03%	p=0,23 (1)
Discóide n=27 (19,71%)	n (32); 15,63%	n (105); 20,95%	p=0,50 (1)
Artrite n=86 (51,19%)	n (38); 52,63%	n (130); 50,77%	p=0,83 (1)
Serosite n=33 (20,00%)	n (36); 16,67%	n (129); 20,93%	p=0,57 (1)
SNC n=33 (9,52%)	n (38); 8,11%	n (131); 9,92%	p=1,0 (2)
Plaquetopenia n=43 (26,22%)	n (37); 24,32%	n (127); 26,77%	p=0,76 (1)
Leucopenia n=46 (27,71%)	n (37); 29,73%	n (129); 27,13%	p=0,75(1)
Aftas n=82 (50,93%)	n (37); 48,65%	n (124); 51,61%	p=0,75 (1)
Fotossensibilidade n=130 (78,79%)	n (36); 69,44%	n (129); 81,40%	p=0,12 (1)
Anemia hemolítica n=12 (7,27%)	n (38); 15,79%	n (127); 4,72%	p=0,02 (1)
SS=Síndrome de <i>Sjögren</i> ; GMF=glomerulonefrite; RY= <i>Raynaud</i> ; SNC=sistema nervoso central n= número de amostra (1)- Teste Qui-quadrado (2)- Teste de Fisher			

## DISCUSSÃO

Doenças auto-imunes da tireóide (DAIT) são desordens caracterizadas pela presença de anticorpos contra a tireoglobulina, a peroxidase tireoideana e o receptor de TSH<sup>12</sup>. A existência das DAIT dentre os pacientes com doenças sistêmicas auto-imunes como o LES, AR e SS têm sido bem reconhecida<sup>12</sup>. Pacientes lúpicos têm maior frequência de anormalidades laboratoriais da função tireoidiana, mesmo quando não apresentam manifestações clínicas sugestivas desta disfunção<sup>8</sup>. Segundo a literatura, esta associação é mais comum em mulheres<sup>13</sup>, fato também observado no nosso estudo cuja prevalência no sexo feminino foi de 97,63%.

Os achados de disfunção tireoidiana em pacientes lúpicos variam na literatura entre 3,9 e 24%<sup>14</sup>. Um estudo prévio, feito por *Miller* e cols<sup>15</sup>, demonstrou que dos 175 pacientes com LES, 39% apresentavam testes laboratoriais sugestivos de hipotireoidismo subclínico; já no estudo de *Chan* e cols<sup>16</sup> essa média ficou em torno de 24,6%, corroborando com os resulta-

dos do presente estudo cuja porcentagem de hipotireoidismo situou-se na faixa de 22,48%. Todavia, estes dados quando comparados com um estudo brasileiro, de *Kakehasi* e cols<sup>17</sup>, mostram valores um pouco mais altos, visto que neste, de 100 pacientes lúpicos analisados, 17% tinham alguma alteração da tireóide (dos quais apenas 10% apresentavam hipofunção subclínica). Algumas pesquisas sugerem que pacientes com hipotireoidismo subclínico, podem, eventualmente, desenvolver hipotireoidismo manifesto<sup>8</sup>, reforçando a importância de se pesquisar função tireoidiana e auto-anticorpos de tireóide como parte da rotina de pacientes portadores de LES.

Em relação à hiperfunção da tireóide, estudos feitos por *Pyne* e cols<sup>14</sup> e de *Machado* e cols<sup>13</sup>, não mostraram diferença significativa entre os pacientes com LES e a população normal, fato que não pode ser analisado em nossa população, dada a inexistência nesse estudo de hipertireoidismo.

A idade média de diagnóstico de hipotireoidismo encontrada foi de 34,26 anos, considerada baixa quando comparada

com o estudo de Chan e cols<sup>16</sup>, cuja idade média foi de 53,6 anos, contradizendo a hipótese de que as doenças auto-imunes têm um avanço lento.

Além dos achados descritos acima, o presente estudo conseguiu observar uma característica significativa ainda não descrita na literatura. Encontrou-se associação positiva de pacientes lúpicos e hipotireoidismo com presença de anemia hemolítica. Embora não se possa estabelecer um vínculo causal entre estas entidades, este dado serve de alerta a respeito da necessidade de se pesquisar estas alterações associadas quando uma delas é detectada.

É importante notar que a presença dos auto-anticorpos: Látex, Anti-La, anticardiolipinas e LAC; das características clínicas como Sjögren secundário, Raynaud, lesão discóide, artrite, serosite, envolvimento do SNC, plaquetopenia, leucopenia, presença de aftas e de fotossensibilidade, não se correlacionaram com a ocorrência de doença tireoidiana. A presença do anticorpo anti-RO, demonstrou ser um fator protetor contra a associação estudada.

## CONCLUSÃO

- O resultado deste estudo bem como de outros encontrados na literatura sugere que pacientes lúpicos estão mais predispostos ao desenvolvimento de doenças tireoidianas, sendo o hipotireoidismo subclínico a mais comumente encontrada;

- Devido a não existência de pacientes com hipertireoidismo, este não pôde ser adequadamente avaliado;

- Pacientes com LES associado à hipofunção da tireóide estão mais predispostos a desenvolver anemia hemolítica; os lúpicos com anti-RO encontram-se protegidos da disfunção tireoidiana.

Estes achados reforçam a necessidade de que o clínico fique atento para o diagnóstico de outras alterações orgânicas quando a doença de base for auto-imune, visto a significativa associação entre elas. Este conhecimento contribui para um diagnóstico precoce e sucesso terapêutico.

## Referências

- SILVA, RC. Importância da avaliação da função tireoidiana em pacientes com Diabetes Mellitus. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 2005; 49 (2): 180-2.
- SOARES D.V, VANDERBORGHT B, VAISMAN M. Presença de auto-anticorpos não- tireóide-específicos no soro de pacientes com hipotireoidismo auto-imune. **J Bras Patol Med.Lab.** 2003; 49(4): 317-21.
- REICHE E.M.V.I. A importância dos exames laboratoriais no monitoramento da doença de Graves e artrite reumatóide. **Rev. Bras. Anal. Clin.** 2004; 36 (4): 201-6.
- MELA F.M.I. Associação entre marcadores sorológicos de doença celíaca e das doenças autoimunes da tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2005; 49 (4): 542-7.
- RAMOS A.J.S.I. Prevalência de doença tireoideana em pacientes com diabetes tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2003; 47 (2): 177-82.
- WHITE R.G, BASS B.H, WILLIAMS E. Lymphadenoid goiter and syndrome of systemic lupus erythematosus. **Lancet** i: 1961: 368-73.
- HIJMANS W, DONIACH D, ROITT I.M, HOLBOROW E.J. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. **Br Med J.** 1961 Oct 7;2 (257):909-14.
- KAKEHASI A.M, DIAS V.N, DUARTE J.E, LANNA C.C.D, MOREIRA C, CARVALHO M.A.P. Prevalência de disfunção tireoidiana no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** 2000; 40 (6): p. 269-274.
- INNOCENCIO R.M, ROMALDINI J.H, WARD L.S. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. **Soc Arg Investig Clin** 2004; 64 (3): p. 227-230.
- COSTALLAT L.T.L, APPENZELLER S, BÉRTOLO M.B. Lúpus neuropsiquiátrico de acordo com a nova nomenclatura e definição de casos do Colégio Americano de Reumatologia (ACR): análise de 527 pacientes. **Rev. Bras. Reumatol.** 2001; 41(3): 133-41.
- FOX, R. Sjogren's syndrome. In Kelley WN, Ruddy S, Harris Jr ED, Sledge C. **Textbook of Rheumatology 1997.** WB Saunders Co, Philadelphia, vol I: 955-968.
- TECKTONIDOU M.G, ANAPLIOUTOU M, VLACHOVIANNOPOULUS P, MOUTTSOPOULUS H.M. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. **Ann Rheum Dis.** 2004; 63: p. 1159-61.
- MACHADO F.M, FURLAN M.P, ROSA R.G, STOEBERL R, SKARE T.L. Estudo da prevalência de disfunção tireoidiana e sua influência no perfil clínico e sorológico da Artrite Reumatóide. **Arq. Catarin. Med.** 2006; 35(4): 70-3.
- PYNE D, EISENBERG D.A. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis.** 2002; 61: 70-2.
- MILLER F.W, MOORE G.F, WEINTRAUB B.D, STEINBERG A.D. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** 1987; 30: 1120-31.
- CHAN A.T.Y, AL-SAFFAR Z, BUCKNALL R.C. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Rheumatology.** 2001; 40: 353-4.
- KAKEHASI, AM. Alterações tireoideanas no lúpus eritematoso sistêmico: um estudo em 100 pacientes brasileiros. **Rev. Bras. Reumatol.** 2006; 46 (6): 375-9.

Conflito de interesses: nenhum

Endereço

Telma Skare

Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR

Alameda Augusto Stefeld 1908

CEP: 80730-150

Recebido em: 12-09-2007

Revisado em: 15-09-2007

Aceito em: 24-09-2007

# RELATO DE CASO

## SÍNDROME DE SCHMIDT – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

### SCHMIDT'S SYNDROME – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

PATRÍCIA Z L TEIXEIRA DE FREITAS<sup>1</sup>  
MARIELLA MULLER<sup>2</sup>  
BRUNNO ZENI DE LIMA<sup>3</sup>

Descritores: Síndrome de Schmidt, Síndrome Poliglandular Auto-imune, Insuficiência Adrenal.  
Key words: Schimdt's Syndrome, Polyendocrinopathies Autoimmune, Adrenal Insufficiency.

#### Resumo

No presente artigo os autores relatam o caso de uma paciente feminina de 59 anos de idade que apresenta insuficiência adrenal associada a hipotireoidismo, sendo classificada como Síndrome Poliglandular Auto-imune tipo II ou Síndrome de Schmidt. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 737-740.**

#### Abstract

In this article, the authors describe a patient, feminine, 59 years old, with adrenal insufficiency and hypothyroidism, and it was classified as Autoimmune Polyendocrine Syndrome type II or Schimdt's Syndrome. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 737-740.**

#### INTRODUÇÃO

As Síndromes Poliglandulares auto-imunes (SPA) são entidades clínicas pouco frequentes<sup>1</sup> e diversas, sendo sua diversidade uma característica importante clinicamente, considerando as bases imunológicas. Essas síndromes incluem desordens monogênicas (como a SPA tipo I) e desordens genéticas complexas (como a SPA tipo II)<sup>2</sup>.

Diversos nomes são usados para as SPA refletindo o grande número de estudos e casos clínicos de pacientes com heterogeneidade das apresentações<sup>3</sup>. Atualmente, existem dois grupos clássicos (SPA tipo I e tipo II), os quais se classificam de acordo com a idade de apresentação da doença, combinações características de órgãos acometidos e padrão hereditário. Além disso, são descritos outros grupos de menor importância clínica<sup>1</sup>.

O reconhecimento de pacientes com múltiplas desordens auto-imunes pode corresponder a uma síndrome específica, além de aumentar o risco de desenvolver outras doenças auto-imunes<sup>2</sup>.

#### CASO CLÍNICO

Paciente feminina, 59 anos, casada. Há quatro meses iniciou com náuseas e vômitos incoercíveis, associados à anorexia, astenia intensa e perda ponderal de aproximadamente 17 kg no período. Paciente refere ainda hiperpigmentação cutânea (Figuras 1, 2 e 3) há nove meses. No início de agosto de 2007 evoluiu com piora clínica, procurou atendimento em unidade de saúde, onde realizou ecografia abdominal (que evidenciou vesícula biliar pouco distendida, com paredes finas e lisas, pequenos cálculos nas porções gravidade-dependentes da vesícula e mioma uterino), endoscopia digestiva alta, sem alterações. Foi então transferida para nosso serviço, com diagnóstico de colecistopatia.

Tem história prévia de *Diabetes Mellitus* há cerca de 20 anos e há 10 anos em uso de insulina. Usava 80 unidades de insulina NPH ao dia. Nos últimos meses começou a apresentar episódios de hipoglicemia com redução progressiva da dose de insulina até chegar a 12 unidades ao dia. Apresenta ainda, hipotireoidismo, há cerca de 10 anos, em uso de levotiroxina 125mcg/dia. Relata amigdalectomia aos 13 anos de idade. Antecedentes obstétricos: Gesta VII, Para VI, Cesária 0, Aborto I. Nega tabagismo e etilismo. Nega alergias.

#### Exame físico de entrada

Paciente em regular estado geral, lúcida, hipocorada, com sinais de desidratação, anictérica, acianótica, pele hiperpigmentada. Apresentava-se hipotensa (PA 80x40mmHg) e fazendo episódios de hipoglicemia, sendo necessário suspender toda a insulina.

Aparelho cardiovascular: bulhas cardíacas rítmicas sem sopros. Campos pleuro-pulmonares: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdômen: globoso, flácido, indolor à palpação, ruídos hidroaéreos diminuídos, *Blumberg* e *Murphy* negativos. Membros inferiores: edema de +/IV.

Exames realizados no internamento descritos na tabela 1.

**Tabela 1** - Diagnóstico do estado nutricional dos participantes.

Sódio	132mEq/l
Potássio	5,9mEq/l
Cortisol basal	<1,0mcg/ml
TSH	15,04 mU/l
T4 livre	0,78mcg/dl

Diagnóstico: Síndrome Poliglandular auto-imune: insuficiência adrenal e hipotireoidismo, associada ao DM tipo I.

#### Conduta:

- Suspenso insulina.
- Realizado hidratação venosa.
- Iniciado nutrição enteral.
- Iniciado reposição de corticóide endovenoso(hidro cortisona 50mg 6/6 horas). Após estabilização do quadro, passou a usar corticóide via oral (prednisona 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde, com redução progressiva da dose até 5 mg pela manhã e 2,5 mg à tarde).
- Associado fludrocortisona 0,05 mg pela manhã.
- Re-ajustado a dose de levotiroxina, para 150 mcg ao dia.

Paciente apresentou melhora clínica progressiva, com normalização dos níveis séricos dos eletrólitos, aceitação da dieta via

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>3</sup>Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná

E-mail: patriciatfreitas@yahoo.com.br

oral e sem novos episódios de vômitos ou hipotensão. Recebeu alta com insulina na dose de 34 unidades ao dia, levotiroxina 150mcg ao dia, prednisona 5mg pela manhã e 2,5mg à tarde, e fludrocortisona 0,05mg pela manhã.

## DISCUSSÃO

### A PATOGÊNESE:

Uma hipótese para entender a auto-imunidade órgão-específica, é a perda da tolerância imunogenética a um peptídeo contendo uma molécula específica encontrada neste órgão<sup>1</sup>. Clones de células T CD4 podem reconhecer esses peptídeos, citocinas específicas produzidas por esses clones favorecem a inflamação (como quando as células T *helper* 1 produzem *interferon-γ*) ou ainda favorecem doenças mediadas por auto-anticorpos (principalmente pelas células T *helper* 2). A auto-reatividade das células T é determinada tanto no timo (sítio central de tolerância) quanto periféricamente (sítio periférico de tolerância) e são fortemente influenciados por alelos específicos do HLA<sup>1,2,3</sup>.

Distintos alelos de HLA podem contribuir para a doença determinando qual peptídeo e tecidos serão afetados. A quebra da auto-tolerância é provavelmente influenciada pelo meio no qual o peptídeo está presente. Essa perda da tolerância é uma explicação para a ocasional presença de auto-anticorpos<sup>3</sup>.

A diferença entre pacientes com uma única doença daqueles com SPA, nos quais uma ou mais doenças auto-imunes se desenvolvem ao longo do tempo, é provavelmente a predeterminação genética.

Genes que perderam o *set point* para manter a tolerância podem também levar ao desenvolvimento de doenças auto-imunes. Outra hipótese plausível é que genes podem aumentar a expressão do timo para antígenos *self* periféricos<sup>2,3</sup>.

Essas alterações imunogenéticas podem levar ao desenvolvimento das Síndromes Poliglandulares Auto-imunes, sendo as principais tipo I e tipo II (Tabelas 2 e 3 adaptadas da referência 4).

**Tabela 2** - Manifestações clínicas da SPA Tipo I<sup>4</sup>

Doença	Prevalência (%)
<b>Componentes Principais</b>	
Candidíase Mucocutânea Crônica	75-100
Hipoparatiroidismo	79-89
Insuficiência Adrenal	60-100
<b>Componentes secundários</b>	
<b>Endócrinos</b>	
Hipogonadismo Hipergonadotrófico	45-61
Hipotireoidismo	4-12
<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1	1-18
Hipopituitarismo	<1
Diabete Insípido	<1
<b>Não-Endócrinos</b>	
Síndrome da má absorção intestinal	18-25
Alopécia (total ou <i>areata</i> )	20-38
Anemia Perniciosa	13-19
Hepatite crônica ativa	9-19
Vitiligo	4-22
Síndrome de <i>Sjögren</i>	16
Ceratoconjuntivite	12

**Tabela 3** - Manifestações clínicas da SPA Tipo II<sup>4</sup>

Doenças	Prevalência (%)
<b>Componentes Principais</b>	
Insuficiência Adrenal	100
Doença auto-imune da tireóide	75-83
Diabetes Mellitus tipo 1	28-50
<b>Componentes Secundários</b>	
<b>Endócrinos</b>	
Hipogonadismo Hipergonadotrófico	4-50
Diabete Insípido	<1
Hipofisite	<1
Hipoparatiroidismo	<1
<b>Não Endócrinos</b>	
Síndrome da má absorção intestinal	18-25
Alopécia	1-4
Hepatite crônica ativa	4
Vitiligo	4-11
Gastrite Atrófica	4-11
Anemia Perniciosa	<1
<i>Miastenia Gravis</i>	<1
Púrpura Trombocitopênica	<1
Síndrome de <i>Sjögren</i>	<1

### Síndrome poliglandular auto-imune tipo I

Também chamada de *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) syndrome*, é uma desordem autossômica recessiva que afeta mais frequentemente mulheres<sup>1</sup>. Mutações no gene AIRE, localizado no cromossomo 21, (*autoimmune-supressor gene*) causam esta síndrome<sup>2,3,6</sup>.

Manifesta-se precocemente na infância<sup>2</sup> ou na adolescência (sempre antes dos 20 anos de idade)<sup>5</sup>, sendo típico em crianças com infecção persistente por *Candida* na pele e mucosas, sem infecção sistêmica generalizada associado à imunodeficiência<sup>2</sup>. A candidíase mucocutânea geralmente é a primeira manifestação da doença<sup>3</sup> e envolve, principalmente, a boca e o leito ungueal ou pode ser mais extensa<sup>5</sup>.

A candidíase mucocutânea crônica, o hipoparatiroidismo e a insuficiência adrenal formam a tríade de componentes principais da SPA tipo I. Sugere-se que o hipoparatiroidismo seja resultado de uma reação auto-imune de anticorpos contra os receptores sensores de cálcio na paratireóide<sup>5,7</sup>. Hipocalcemia decorrente de hipoparatiroidismo pode ocorrer<sup>2,3</sup>.

A insuficiência adrenal se desenvolve mais tarde, por volta dos 10 a 15 anos de idade. A presença de anticorpos anti-adrenal tem alto valor preditivo positivo para o desenvolvimento da doença<sup>5</sup>.

Outras doenças podem ocorrer como Diabetes Mellitus tipo 1, anemia perniciosa, hipotireoidismo, alopecia, vitiligo, hepatite, hipogonadismo primário, ceratoconjuntivite e má absorção intestinal<sup>2,5</sup>. Pacientes podem, ainda, apresentar diarreia ou obstipação intestinal pela destruição das células endócrinas gastrointestinais<sup>2</sup>. A doença de Graves não está associada à SPA tipo I<sup>5</sup>.

Alguns autores sugerem ainda a presença de outros auto-anticorpos na SPA tipo I, como o auto-anticorpo contra *interferon* tipo I<sup>8</sup> e o auto-anticorpo contra ácido aromático L-amino descarboxilase<sup>9</sup>, porém mais estudos devem ser feitos.

## Síndrome poliglandular auto-imune tipo II

A SPA tipo II é mais comum e apresenta maior variedade de manifestações auto-ímmunes se comparada à SPA tipo I. Seus principais componentes são: insuficiência adrenal, doença auto-imune da tireóide e Diabetes Mellitus tipo 1<sup>2</sup>.

Essa síndrome também pode ser chamada de Síndrome de *Schmidt*, que foi descrita em 1926 por Schmidt, sendo composta por insuficiência adrenal (Doença de *Addison*) e hipotireoidismo<sup>2,3</sup>.

Aparentemente, essa síndrome está relacionada aos alelos do HLA classe II (genes de resposta imune), particularmente com HLA DQ2 e DQ8. Além disso, também está fortemente associado com haplótipos DR3/DQ2 e DR4/DQ8<sup>3</sup>. Metade dos casos têm história familiar, sendo sua transmissão autossômica recessiva, autossômica dominante ou poligênica. As mulheres são afetadas 3 vezes mais que os homens, podendo ocorrer desde a infância até a fase adulta, geralmente entre os 20 e 40 anos de idade<sup>5</sup>.

A insuficiência adrenal é o principal componente da síndrome, presente em praticamente todos os pacientes. Manifesta-se com hiperpigmentação cutânea, hipotensão e hipoglicemia. A doença auto-imune da tireóide é decorrente de uma tireoidite crônica auto-imune, que leva ao hipotireoidismo; mas a doença de *Graves* pode ocorrer ocasionalmente. O Diabetes Mellitus tipo 1 também é comum, sendo que quando associado à insuficiência adrenal, pode ser necessária a redução progressiva das doses de insulina<sup>2,5</sup>.

O hipogonadismo primário pode ocorrer, sendo a falência ovariana mais comum do que a testicular. Podem estar presentes anticorpos contra as enzimas esteroideogênicas<sup>5</sup>. A própria insuficiência adrenal pode levar à infertilidade por anovulação crônica, mas as mulheres tratadas adequadamente podem preservar a fertilidade<sup>10</sup>. A insuficiência gonadal associada à doença de *Addison* leva à diminuição da produção de hormônios sexuais, com conseqüente osteoporose<sup>11</sup>.

Hipoparatiroidismo não ocorre na SPA tipo II, alopecia e anemia perniciosa são muito menos freqüentes que na SPA tipo I<sup>5</sup>. Outras doenças auto-ímmunes podem ocorrer, tais como vitiligo, miastenia gravis, síndrome da má absorção intestinal, doença celíaca, deficiência de IgA, alopecia, hepatite crônica ativa, anemia perniciosa, púrpura trombocitopênica, síndrome de *Sjögren*, artrite reumatóide, síndrome do anticorpo anti-fosfolípido, doença de *Parkinson* e hipopituitarismo por hipofisite auto-imune<sup>2,3,5</sup>.

Já foram descritos na literatura casos de cardiomiopatia não-iscêmica associada à SPA tipo II, com falência cardíaca progressiva, rápida e severa, que, eventualmente, necessita de transplante cardíaco. Acredita-se que essa miocardiopatia seja de causa auto-imune<sup>12</sup>.

Alguns autores subdividem a SPA tipo II em três subtipos: Tipo II (doença de *Addison* associada à tireoidite auto-imune ou Diabetes Mellitus tipo 1), Tipo III (tireoidite auto-imune com outra doença auto-imune mas que não seja doença de *Addison* ou Diabetes Mellitus tipo 1) e Tipo IV (outras duas ou mais doenças auto-ímmunes órgão-específicas)<sup>2,4</sup>.

Recomenda-se ficar atento sempre que ocorrer espontaneamente o aparecimento de doença rara, como a doença de *Addison*, pois existe alta probabilidade de outras doenças se desenvolverem. Quando uma doença auto-imune mais comum, como o hipotireoidismo, ocorre isoladamente, a chance de outra se desenvolver é muito menor. Doenças com prevalência intermediária, como Diabetes Mellitus tipo 1 e doença celíaca, podem freqüentemente estar associadas a outras patologias auto-ímmunes<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

As doenças auto-ímmunes podem se manifestar de forma isolada, mas é importante sempre lembrar e reconhecer as associações dessas doenças, as quais são representadas pelas Síndromes Poliglandular Auto-ímmunes, sendo as principais o Tipo I e o Tipo II. É importante ficar atento e pesquisar outra doença auto-imune, especialmente quando uma doença rara ocorrer, como a doença de *Addison*.

## Referências

1. CORDOVA P, CONTRERAS J, GAJARDO M. Síndrome autoimune poliglandular tipo II: reporte de um caso y revisión de la literatura. *Pediatr Dia* 2006; 22(2):14-18.
2. EISENBARTH GS, GOTTLIEB PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
3. BARKER JM, EISENBARTH GS. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. In Immunology/Transplantation. Chapter 8. Text book on web teaching slides. *Barbara Davis Center* 2007 www.barbaradaviscenter.org Acessado em agosto de 2007.
4. VILAR L, FREITAS MC, SILVA RS, KATER CE. Insuficiência Adrenal – Diagnóstico e Tratamento. In VILAR L. *Endocrinologia Clínica*. 3º edição Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 363-79.
5. NIEMAN LK. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). *Up To Date* 2007.
6. BENSING S, FETISSOV SO, MULDER J, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(3):949-54.
7. GAVALAS NG, KEMP EH, KROHN KA, et al. The calcium-sensing receptor is a target of autoantibodies in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 96(6):2107-14.
8. WOLFF AS, ERICHSEN MM, MEAGER A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):595-603.
9. BRATLAND E, WOLFF AS, HAAVIK J, et al. Epitope mapping of human aromatic L-amino acid decarboxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(3):692-8.
10. MÉNDEZ ESPINOSA G, KUTTOTHARA A, ESPARZA ITURBIDE JA, BARRÓN VALLEJO J. Evolución exitosa Del embarazo en una paciente con síndrome pluriglandular de Schmidt tratada con terapia hormonal de reemplazo. *Ginecol Obstet Méx* 1998; 66(2):55-6.
11. BASSOTTI G, Di SARRA D, PIETROBONO D, et al. Polyglandular autoimmune endocrine insufficiency complicated by severe osteoporosis. *Minerva Endocrinol* 2006; 31(4):289-96.
12. NIELSEN TD, STEENBERGEN C, RUSSEL SD. Nonischemic cardiomyopathy associated with autoimmune polyglandular syndrome type II. *Endocr Pract* 2007; 13(1):59-62.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço:

Patrícia Teixeira de Freitas  
Rua Doutor Claudino dos Santos, nº 750, apto 301. Centro.  
São José dos Pinhais. Paraná

Recebido em: 08-08-2007

Revisado em: 15-08-2007

Aceito em: 22-08-2007

Figura 1: Antes de desenvolver insuficiência adrenal.



Figura 2: Com insuficiência adrenal, hiperpigmentação e *facies* de hipotireodismo.



Figura 3: Hiperpigmentação típica das mãos.



# ARTIGO ORIGINAL

## DOENÇA DE PAGET PAGET'S DISEASE

MARÍLIA BARRETO SILVA\*  
ANA PAULA HOLLER\*  
ANDRÉ FERRAZ\*  
ANDRÉ GABARDO\*

Descritores: Doença Óssea de *Paget*, Doença Óssea, Alendronato  
Keywords: Paget's Disease, Bone Disease, Alendronate

### Resumo

Os autores relatam um caso de Doença de *Paget*, assim como discutem a etiologia, laboratório e tratamento para esta doença. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 741-744.**

### Abstract

The authors describe the case of Paget's disease. They also discuss the disease pathology, laboratory and treatment. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 741-744.**

### INTRODUÇÃO

A doença de *Paget* (DP) é uma das patologias ósseas mais comuns, ficando atrás apenas da osteoporose em pacientes com descendência européia<sup>1,3,4</sup>. A doença é uma desordem crônica não maligna, caracterizada por focos de remodelação óssea intensa com anormalidades em todas as fases do processo de remodelamento<sup>1</sup>, o que resulta em expansão do osso associada com uma fraqueza estrutural<sup>2</sup>. A primeira descrição da doença foi feita por *James Paget* em 1877 e na época foi chamada por ele como *osteitis deformans*<sup>2</sup>.

A maior parte dos pacientes com DP é idosa, com idade ao diagnóstico geralmente maior que 50 anos<sup>1,4</sup>, sendo incomum em indivíduos com menos de 55 anos<sup>2</sup> e rara naqueles com menos de 40 anos<sup>3</sup>. A prevalência da DP aumenta com a idade, e afeta tanto homens quanto mulheres, porém é ligeiramente predominante no sexo masculino, em uma razão de 1,8 homens para cada mulher<sup>2</sup>.

A prevalência geral da DP em indivíduos com mais de 55 anos no Reino Unido, era de 3,1% em 2004, sendo que o mesmo índice há 27 anos era de aproximadamente 5%<sup>3</sup>. Isso indica que a doença está se tornando menos comum, o que seria devido à falta de exposição a algum agente ambiental ou à miscigenação das raças. A prevalência nos EUA é de 3% na população geral e mais que 10% naqueles com mais de 80 anos<sup>4</sup>.

A causa da doença de *Paget* ainda não foi bem estabelecida. Sabe-se que existe um forte componente genético, já que indivíduos com essa doença em 15 a 40% dos casos possuem um parente de primeiro grau com a doença<sup>3</sup>. Estudos têm identificado três genes que estão mutados na forma familiar da DP, sendo eles:

- RANK, um membro da superfamília dos receptores TNF que regula a atividade dos osteoclastos
- Osteoprotegerina, um receptor do RANK
- Sequestosoma<sup>1</sup>, uma proteína envolvida na diferenciação do osteoclasto<sup>3</sup>.

Além da genética, fatores ambientais parecem ter também um papel no desenvolvimento da doença. Vários estudos

têm demonstrado que vírus, particularmente paramixovírus, possuem um papel na patogênese, mas ainda faltam evidências definitivas que comprovem esse papel<sup>2</sup>. Outros fatores ambientais, como a quantidade de cálcio na dieta e exposição a agentes industriais tóxicos também têm sido implicados na etiologia da DP<sup>3</sup>.

A DP ocorre em três fases<sup>4</sup>. A primeira fase consiste em intensa atividade osteoclástica e reabsorção óssea, sendo que a taxa de *turnover* ósseo está cerca de 20 vezes acima do normal<sup>4</sup>. Esta se segue por uma fase osteolítica/osteoblástica durante a qual os osteoblastos começam a produzir tecido ósseo em abundância, porém a mineralização desse tecido não é efetiva. Na fase final, a deposição de osso cortical e trabecular predomina, mas este é esclerótico, desorganizado e frágil quando comparado com o osso sadio<sup>4</sup>.

A apresentação mais comum da DP é a de um achado incidental em pacientes que estão sendo submetidos à análise bioquímica ou radiográfica por outro motivo<sup>3</sup>. Embora a DP seja freqüentemente assintomática, 10-30% dos pacientes podem apresentar sintomas relacionados à doença, como dor, deformidades ósseas, sintomas neurológicos e fraturas patológicas<sup>1</sup>.

### RELATO DE CASO

GO, 76 anos, branca. Veio ao ambulatório de Reumatologia do HUEC no dia 08/03/2007 encaminhada com o diagnóstico de doença de *Paget*. A paciente relatou ter iniciado com dor em antebraço direito há alguns anos, evoluindo com dor em braços, joelhos, pés e um concomitante aumento de volume em extremidades ósseas.

Negou qualquer história anterior de fraturas ósseas. É portadora de *diabetes mellitus*. Além disso, possui diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Faz uso de losartan 50mg 12/12 h, amlodipina 5mg 12/12 h, atenolol 50mg 12/12 h, amiloride 10mg 12/12 h, ácido acetilsalicílico 100mg/dia, omeprazol 40mg/dia e dorfex 12/12 h. Realizou cateterismo seguido de angioplastia coronariana há 2 anos.

Quanto à sua história familiar, a paciente relatou casos de neoplasia na família (a mãe teve leucemia e a irmã câncer de mama), além de um irmão com cirrose hepática. A respeito de seus antecedentes, negou tabagismo, alcoolismo ou qualquer outra exposição a poluentes.

Ao exame físico, notou-se um aumento de volume em cotovelos direito e esquerdo, sendo o aumento maior do lado direito. Verificou-se também dor à mobilização dos joelhos e à abdução dos braços bilateralmente. Não foi notado qualquer aumento de região frontal.

No dia 12/03/2007 retornou ao ambulatório com resultados de exames, que constam nas Tabelas 1, 2 e 3.

\* Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail:andre.gabardo@gmail.com



**Tabela 1 – Resultados do hemograma (12/03/2007)**

<b>VG</b>	<b>40,9%</b>
<b>VCM</b>	<b>96m<sup>3</sup></b>
<b>HBCM</b>	<b>33mcg</b>
<b>Leucócitos</b>	<b>4.900/mm<sup>3</sup></b>
<b>Segmentados</b>	<b>61%</b>
<b>Bastões</b>	<b>0%</b>
<b>Linfócitos</b>	<b>27%</b>
<b>Eosinófilos</b>	<b>2%</b>
<b>Monócitos</b>	<b>10%</b>
<b>Plaquetas</b>	<b>123.000</b>

**Tabela 2 – Resultados da urinálise (12/03/2007)**

<b>Proteínas</b>	<b>Ausência</b>
<b>Hemácias</b>	<b>21</b>
<b>Leucócitos</b>	<b>495</b>
<b>Cilindros</b>	<b>Ausência</b>
<b>Creatinina</b>	<b>1,08mg%</b>

**Tabela 3 – Outros resultados (12/03/2007)**

<b>Glicose</b>	<b>129mg/dl</b>
<b>HbA1c</b>	<b>5,9%</b>
<b>TGO/TGP</b>	<b>14/13mg/dl</b>
<b>Fosfatase alcalina</b>	<b>365 (normal até 150)mg/dl</b>
<b>Albumina/Globulina</b>	<b>1,98mg/dl</b>
<b>TSH</b>	<b>1,02mU/l</b>
<b>T4 L</b>	<b>0,94mcg/dl</b>
<b>Colesterol</b>	<b>253mg/dl</b>
<b>Triglicerídios</b>	<b>285mg/dl</b>
<b>HDL</b>	<b>42mg/dl</b>
<b>Fósforo</b>	<b>4mg/dl</b>
<b>Ca urinário</b>	<b>67,6mg/24h</b>
<b>Ca iônico</b>	<b>1,26mg/dl</b>
<b>LDL</b>	<b>154,2mg/dl</b>
<b>PTH</b>	<b>79,3mg/dl</b>

Foram realizados também exames radiográficos de crânio, pelve, cotovelos, mãos, antebraços, braços, joelhos, coxas, pernas, colunas lombo-sacra, dorsal e cervical. O cotovelo direito apresentou hipertrofia óssea com lise na ulna, assim como o antebraço direito. Já o braço direito e a coxa esquerda apresentaram ambos lesões condróides em diáfise distal. Os exames da coluna evidenciaram osteófitos em toda sua extensão. O raio-X da mão direita apresentou ulna *plus*. Os demais não evidenciaram alterações.

No dia 29/03/2007, a paciente retornou ao ambulatório. Relatava melhora das dores. Trouxe consigo uma cintilografia realizada em julho de 2005, a qual na ocasião demonstrou remodelação importante em ulna direita e 5º metacarpiano direito. Foi iniciada terapia com alendronato 40mg/dia.

## DISCUSSÃO

Aproximadamente 70% dos pacientes com DP não têm sintomas<sup>4</sup>. Quando presentes, os sintomas são importantes para guiar tanto o diagnóstico quanto o tratamento da doença.

A dor óssea é a manifestação clínica mais comum da

DP. A dor periarticular pode estar presente como apresentação inicial da doença em até 50% dos casos, e é um problema importante, pois a DP frequentemente afeta ossos ao redor das grandes articulações, como quadril e joelho, assim como aquelas da coluna, causando diminuição do espaço intervertebral e levando à formação de osteófitos<sup>5</sup>. A dor é descrita pelo paciente como contínua, que piora com o repouso, ao rolamento de peso, quando os membros estão aquecidos e à noite<sup>4,5</sup>.

Uma variedade de deformidades pode ocorrer, incluindo cifose, membros encurtados, bossa frontal, *fascies* leonina, anormalidades dentárias, e, nos casos mais severos, um alargamento do crânio que pode tornar difícil sua sustentação<sup>4,5</sup>. A incidência de degeneração maligna na DP varia de menos de 1 até 10%, dependendo da severidade da doença<sup>4</sup>.

Os sintomas neurológicos ocorrem devido à compressão de raízes nervosas, o que é causado pelo crescimento ósseo exagerado da doença. As síndromes neurológicas refletem a predileção da DP pelo esqueleto axial, e incluem seqüelas em nervos cranianos e estenose espinhal, entre outras<sup>4</sup>.

O diagnóstico da DP pode ser suspeitado baseado nos sintomas já descritos, mas as radiografias constituem o exame diagnóstico mais específico<sup>3,4,5</sup>. Pacientes assintomáticos com um parente de primeiro grau com DP deveriam ser submetidos a um *screening* com fosfatase alcalina sérica a cada dois ou três anos<sup>3</sup>.

O achado de fosfatase alcalina sérica aumentada associada a uma radiografia apresentando características osteolíticas, osteoescleróticas e com expansão óssea fundamentam o diagnóstico da DP<sup>3</sup>. A radiografia de ossos dolorosos ou deformados geralmente mostra a característica aparência mista da doença, com áreas líticas devido à reabsorção osteoclástica associadas com escleroses devido à formação óssea excessiva pelos osteoblastos<sup>4</sup>.

As radiografias geralmente têm uma alta especificidade para DP e baixa sensibilidade<sup>4</sup>. A cintilografia óssea pode ser utilizada para aumentar a sensibilidade naqueles pacientes em que há suspeição de uma DP<sup>3</sup>; entretanto, a cintilografia é menos específica e deve ser interpretada com cautela<sup>4</sup>. Uma vez confirmado o diagnóstico da DP, repetidas radiografias são necessárias para monitorar a degeneração ao redor das articulações que suportam peso<sup>4</sup>. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética não são necessárias<sup>4</sup>.

A DP é caracteristicamente associada com um aumento no *turnover* ósseo, mas com concentrações séricas normais de cálcio, fósforo, PTH e metabólitos da vitamina D<sup>5</sup>. Tradicionalmente, a excreção da hidroxiprolina urinária tem sido usada como um marcador da reabsorção óssea e a fosfatase alcalina total tem sido considerada um reflexo da formação óssea. Entretanto, nenhum desses marcadores bioquímicos é inteiramente específico para os ossos, já que recebem uma contribuição significativa de fontes alternativas<sup>5</sup>.

Nos últimos anos vários marcadores adicionais para o *turnover* ósseo têm sido introduzidos na esperança de aumentar a sensibilidade e especificidade. A fosfatase alcalina específica para o osso parece ter a melhor acurácia diagnóstica como uma medida de formação óssea, tendo uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 100%<sup>5</sup>. Considerando sua simplicidade e baixo custo, a fosfatase alcalina total sérica ainda é muito útil, tendo uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 100%<sup>5</sup>.

O tratamento da DP tem como objetivo restaurar o metabolismo ósseo normal, alívio da dor óssea e prevenção das complicações futuras, em particular as deformidades ósseas, osteoartrites secundárias, fraturas e compressão das estruturas nervosas<sup>6</sup>. As indicações para o tratamento incluem o alívio dos sintomas causados pela doença metabolicamente ativa, preparo para cirurgia ortopédica para reduzir sangramento, hipercalcemia por imobilização e prevenção da progressão da doença.

A calcitonina do salmão foi a primeira droga efetiva a ser disponível para tratamento da doença de Paget<sup>6</sup>. Atua diminuindo o *turnover* ósseo e no alívio da dor. Uma redução das lesões osteolíticas pode ser vista radiologicamente dentro de 6 meses. Porém, é menos efetiva do que os bifosfonados<sup>5,6</sup>.

Os bifosfonados se tornaram o tratamento de escolha para a DP, sendo superiores à calcitonina em termos de taxa de resposta, grau de duração da remissão da doença, e ausência de resistência secundária (que ocorre em mais de um quinto dos pacientes tratados com calcitonina)<sup>5</sup>.

A resposta da DP ao tratamento com os bifosfonados é dose dependente e a duração da remissão pode se estender por mais de dois anos. A remissão prolongada parece resultar da retenção e subsequente liberação lenta dos bifosfonados pelo osso após sua administração<sup>5</sup>. Em geral, pacientes com muita atividade da doença têm moderada melhora clínica e bioquímica e recidiva rápida após a interrupção da medicação, com tendência a tomarem-se resistentes após repetidos cursos da terapia

Os bifosfonados são análogos do pirofosfato, cuja ponte de oxigênio é substituída por um carbonato ligado a várias cadeias laterais. Suas ligações características de fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) os tornam resistentes à hidrólise das fosfatases, permitindo sua ligação com a matriz óssea calcificada. Possuem elevada afinidade de ligação com cátions bivalentes, principalmente cálcio, e esta propriedade parece ser responsável em parte pelo potente efeito farmacológico desta classe de medicações, que se ligam fortemente à hidroxapatita óssea<sup>6</sup>.

Os bifosfonados ligam-se às superfícies ósseas, preferencialmente em áreas de elevado *turnover* ósseo. São potentes inibidores da reabsorção osteoclástica, tendo demonstrado eficácia no tratamento de doenças ósteo-metabólicas, tais como osteoporose, hipercalemia da malignidade, metástases ósseas e no tratamento da DP, são considerados atualmente como o tratamento de primeira escolha<sup>5,6</sup>.

Quando usados por via oral são pobremente absorvidos, variando de 0,5 até 3%, especialmente na presença de alimentos ou mesmo com pequenas quantidades de sais de cálcio. Por esta razão, devem ser administrados com um copo de água, permanecendo em jejum por pelo menos 30 minutos.

Os bifosfonados diferem entre si pela substituição das cadeias laterais ativas do átomo de carbono na estrutura P-C-P, e são agrupados em duas classes com diferentes mecanismos de ação: aqueles que contêm nitrogênio na cadeia lateral, tais como o pamidronato, alendronato, risendronato e ácido zoledrônico, e os que não contêm um grupo de nitrogênio, como o etidronato.

O primeiro bifosfonado usado na doença de Paget foi o etidronato, em 1971<sup>6</sup>.

Bifosfonados mais potentes têm sido freqüentemente avaliados no tratamento da DP. Destes, o pamidronato e o clodronato têm sido os mais estudados, apesar do tiludronato, risendronato e alendronato terem mostrado uma supressão da atividade da fosfatase alcalina entre 40 a 70%<sup>5</sup>.

O pamidronato é 10 a 100 vezes mais potente que o etidronato e induz a redução da remodelação óssea em 60–70%<sup>7</sup>. É mais utilizado por via parenteral na dose de 60 mg em uma única infusão em casos de pouca atividade da doença (fosfatase alcalina 2 a 3 vezes acima do valor normal máximo)<sup>6</sup>.

O alendronato oral é mais efetivo no tratamento da doença de Paget que o etidronato<sup>6</sup>. Pode ser usado na dose de 20 mg a 40 mg/dia por 6 meses, sendo que no caso acima relatado a dose usada foi de 40 mg/dia. Essa dose por 6 meses leva a uma redução de 77% da fosfatase alcalina comparado com 44% de redução com etidronato<sup>8</sup>. A normalização da fosfatase alcalina também é mais freqüente nos pacientes tratados com alendronato (63,4% vs. 17%) do que com etidronato<sup>6</sup>.

O risendronato na dose de 30 mg ao dia por 2 meses,

comparado com etidronato na dose de 400 mg ao dia durante 6 meses, leva à normalização da fosfatase alcalina em 73%, comparado com 15% de redução com etidronato<sup>6</sup>. Em pacientes com resistência à calcitonina e pamidronato, associada à doença óssea severa, o risendronato é capaz de reduzir significativamente os níveis de fosfatase alcalina<sup>6</sup>.

O ácido zoledrônico (zoledronato) é uma nova geração de bifosfonado (terceira geração) e parece ser o mais potente desta classe, sendo 10.000 vezes mais potente que o etidronato e 100 vezes mais que o pamidronato<sup>6</sup>. Em contraste com os demais bisfosfonados à base de nitrogênio, o ácido zoledrônico possui 2 átomos de nitrogênio em um anel imidazol heterocíclico.

Pacientes com resistência a outros bisfosfonados no tratamento da doença de Paget em atividade podem responder ao ácido zoledrônico<sup>6</sup>. Ele é altamente eficaz em reduzir os marcadores bioquímicos da remodelação óssea, e pode levar a uma remissão mais rápida e prolongada no tratamento da doença de Paget do que o risendronato<sup>9</sup>.

A característica química do ácido zoledrônico prolonga sua meia-vida no osso e permite exercer seu efeito no esqueleto durante meses e talvez anos após sua administração. É importante lembrar que todos os pacientes tratados com bifosfonados devem receber suplementação de cálcio e vitamina D<sup>6</sup>.

Em relação ao controle da dor atribuída à doença de Paget, esta é geralmente aliviada pelo tratamento anti-reabsorptivo (bifosfonado ou calcitonina). Em outras ocasiões, a dor resulta da deformidade óssea ou artrite. Nestes casos, o uso de anti-inflamatórios não-esteróides ou inibidores da COX-2 pode ser útil no alívio da dor.

No seguimento dos pacientes com DP, considera-se remissão quando são atingidos níveis normais dos marcadores bioquímicos e remissão parcial quando há queda de mais de 75% destes, dentro de 3 a 6 meses após o início do tratamento<sup>6</sup>.

A fosfatase alcalina deve ser dosada a cada 3–6 meses após o curso da terapia, e um novo tratamento deverá ser instituído quando a fosfatase alcalina voltar a se elevar no caso de normalização com o tratamento, ou quando houver elevação de mais de 25% em relação ao nível pós-tratamento.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento de inibidores específicos da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, particularmente os bifosfonados de última geração tais como o alendronato, risendronato e o ácido zoledrônico, permitiu maiores chances de sucesso no tratamento da DP nos últimos anos, mesmo naqueles casos de doença óssea mais severa. Embora os efeitos da supressão da doença a longo prazo sejam desconhecidos, a restauração do processo de remodelação óssea ao normal permite acreditar que a redução das complicações a longo prazo seja possível. Atualmente, o ácido zoledrônico parece ser a melhor opção de tratamento devido à sua maior potência e remissão prolongada, em uma única infusão de curto tempo (15-20 min)<sup>6</sup>.

## Referências

1. ROODMAN G.D, WINDLE J.J. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005; February 1; 115(2): 200–208.
2. TRAN, HA. Paget's disease of bone. *Med J Aust* 2005; 182 (3):138-139.
3. LANGSTON A.L, RALSTON S.H. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology Advance Access published on August 1, 2004*; DOI 10.1093/rheumatology/keh243. *Rheumatology* 43: 955-959.
4. SCHNEIDER D, HOFMANN M.T, PETERSON J.A. Diagnosis and treatment of Paget's disease of the bone. *Am Fam Physician* 2002; May 15;65(10):2069-72.

5. HOSKING D, MEUNIER P.J, RINGE J.D, REGINSTER J.Y, GENNARI C. Fortnightly Review: Paget's disease of bone: diagnosis and management. **BMJ** 1996; 312:491-494.
6. GRIZ L, COLARES V, BANDEIRAS F. Revisão tratamento da doença de Paget óssea: a importância do Ácido Zoledrônico. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50/5:845-851.
7. CANTRILL J.A, ANDERSON D.C. Treatment of Paget's disease of bone. **J Clin Endocrinol** 1990; 32: 507-18.
8. SIRIS E, WEINSTEIN R.S, ALTMAN R, CONTE J.M, FAVUS M, LOMBARDI, et al. Comparative study of alendronate and etidronate for the treatment of Paget's disease of the bone. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81: 961-7.
9. REID I.R, MILLER P, LYLES K, FRASER W, BROWN J.P, SAIDI Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. **N Engl J Med** 2005; 353(9):898-908.

Conflito de interesses: nenhum

Endereço: Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR  
Alameda Augusto Steffeld 1908  
CEP: 80730-150

Recebido em: 20-08-2007

Aceito em: 27-08-2007

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

### DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO *MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE*

THELMA L SKARE<sup>1</sup>  
NICOLE VAN GYSEL FRANCK<sup>2</sup>  
NAJLA OMAR<sup>2</sup>  
MARIANA SPONHOLZ ARAUJO<sup>2</sup>

Descritores: Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Fibrose Pulmonar, Auto-anticorpos  
Keywords: Mixed Connective Tissue Disease, Pulmonary Fibrosis, Autoantibodies

#### Resumo

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é caracterizada por uma superposição de sintomas de diferentes doenças do tecido conjuntivo. Os sintomas típicos dessa doença são fenômeno de *Raynaud*, mãos edemaciadas, artrite ou artralgia, acroesclerose, disfagia, miosite, e dispnéia. O envolvimento pulmonar é comum, podendo ser grave ou clinicamente inaparente; o envolvimento intersticial difuso é considerado uma das características marcantes da DMTC. O principal exame para o diagnóstico da doença é o anticorpo anti-U1-ribonucleoproteína (anti-RNP) em altos títulos.

Os autores fazem uma revisão de literatura e relatam um caso de uma paciente com DMTC e fibrose pulmonar. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 745-747.**

#### Abstract

The mixed connective tissue disease (MCTD) is characterized by a superposition of symptoms of different connective tissue diseases. The classic symptoms are Raynaud phenomenon, swollen hands, arthralgia or arthritis, acrosclerosis, dysphagia, myositis and dyspnea. The lung involvement is common. It can be severe or clinically unapparent. Nowadays interstitial diffuse lung diseases have been considered a remarkable characteristic of the MCTD. The main diagnostic test is the presence of antibody against RNP in high titers.

The authors reviewed the literature and describe a case of a patient with MCTD and pulmonary fibrosis. **Endocrinol diabetes clin exp 2007;745-747.**

#### INTRODUÇÃO

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), também conhecida como Síndrome de *Sharp*, é caracterizada por uma mistura de sintomas de diferentes doenças do tecido conjuntivo<sup>1,2</sup>. Apesar de não haver estudos amplos quanto à frequência da doença nos Estados Unidos, estima-se que ela seja mais freqüente que a dermatomiosite, mas menos que o lúpus eritematoso sistêmico (LES). No Japão estima-se que a incidência seja de 2,7 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

A doença mista do tecido conjuntivo não tem predominância em nenhuma etnia; porém, é mais freqüente entre as mulheres, ocorrendo na proporção de 10 mulheres para 1 homem. A faixa etária predominante de sua ocorrência é entre 15 e 25 anos de idade<sup>3</sup>, mas pode afetar pessoas entre 5 e 80 anos de idade<sup>4</sup>.

A morbimortalidade da doença relaciona-se com a hipertensão pulmonar que se apresenta de início insidioso e não relacionada à fibrose. Esta complicação é causada pela proliferação e hipertrofia da túnica média das arteríolas pulmo-

nares. Contudo, a morte do paciente também pode ocorrer pelo envolvimento de outros órgãos ou devido a infecções<sup>3</sup>.

As características clínicas dos pacientes que apresentam a doença mista do tecido conjuntivo incluem uma combinação de achados similares aos do LES, esclerodermia, polimiosite<sup>5</sup>, dermatomiosite, artrite reumatóide e Síndrome de *Sjogren*<sup>4</sup>. As queixas iniciais são, em geral, de fadiga, artralgias, febre, mal estar, e alterações vasomotoras<sup>2</sup>. Os sintomas típicos dessa doença são fenômeno de *Raynaud*, mãos edemaciadas (suculentas), artrite ou artralgia, acroesclerose, disfagia (por dismotilidade esofágica), miosite e dispnéia que pode ser decorrente de hipertensão pulmonar<sup>3</sup>.

Neste trabalho vamos relatar o caso de uma paciente com DMTC que apresentava sobreposição de LES e esclerodermia.

#### DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 46 anos, natural de Curitiba, buscou atendimento médico tendo diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). A paciente já tinha um resultado de biópsia sugestivo de lúpus discóide de 1990, quando apresentou *rash* em coxa direita. Ainda em 1990 teve um episódio de polineuropatia de membro superior esquerdo ficando, como seqüela, com a mão esquerda em garra. Relatava, também, o diagnóstico de esclerodermia há 30 anos (sic). Este tinha sido feito com base na presença de fenômeno de *Raynaud*, dismotilidade esofágica e esclerodactilia. Tinha ainda queixa de fotossensibilidade e de úlceras orais freqüentes.

Em 2001 recebeu diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), com sobreposição de LES e esclerodermia. Na época, a investigação com anticorpos mostrou anti-RNP positivo, FAN positivo com título de até 1:320 (padrão pontilhado), anti-Scl-70 e anti-centrômero negativos. A paciente ainda evoluiu com sintomas de hipotireoidismo tratado com reposição hormonal e de fibromialgia secundária sendo prescritos analgésicos, amitriptilina e exercícios aeróbicos.

No ano de 2003, exames de rotina mostraram um distúrbio ventilatório leve sem resposta ao broncodilatador (CVF: 2,64 L). Uma tomografia de tórax (TAC) mostrou fibrose pulmonar, sendo iniciado tratamento com ciclofosfamida. No mesmo ano teve um episódio de trombose de membro inferior esquerdo, que de acordo com um ecodoppler, afetou femoral superficial, poplítea, tibiais posteriores e gastrocnêmias, sendo tratada com anticoagulantes. Na ocasião, a pesquisa de anticorpos anticardiolipinas foi negativa.

Dois anos mais tarde, a TAC de tórax revelou aumento da fibrose pulmonar, com diminuição de transparência de lobo inferior esquerdo em padrão de vidro fosco, e discreto espessamento intersticial do lobo inferior esquerdo e lobo médio à

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do PR

E-mail: tskare@onda.com.br

direita. Seguiu-se um novo ciclo com ciclofosfamida, que persiste usando até o momento com bom controle da situação.

## DISCUSSÃO

A etiologia da DMCT é desconhecida, mas, existem várias hipóteses para explicar a sua fisiopatologia. Entre eles: hiperatividade de linfócitos B, produzindo altos títulos de anticorpos anti-U1-ribonucleoproteína (RNP); ativação de linfócitos T na presença de anticorpos anti-RNP; resposta apoptótica modificada ao antígeno RNP; resposta imune contra os auto-antígenos modificados pela apoptose; associação com antígeno de histocompatibilidade (HLA); e proliferação endotelial vascular com infiltração linfocítica e plasmocitária dos tecidos<sup>3</sup>.

Nesta entidade, o envolvimento da pele é quase universal e pode se manifestar como qualquer das manifestações encontradas em esclerodermia, lupus ou dermatomiosite. Quarenta por cento dos pacientes têm alterações cutâneas do lupus, como *rash* malar e lesões discóides<sup>2</sup>, como o apresentado pela paciente descrita. Ulcerações orais<sup>6</sup>, perfuração de septo nasal e xerostomia<sup>2</sup> também têm sido descritas.

Em relação ao envolvimento articular, este é mais comum e mais grave do que o encontrado no LES. Aproximadamente 60% dos pacientes com DMTC desenvolvem artrite franca, muitas vezes com deformidades características da artrite reumatóide (AR) (como dedos em “pescoço de cisne”). A aparência radiológica lembra, com freqüência, a artropatia de *Jaccoud*. Outras alterações encontradas incluem pequenas erosões marginais e, mais raramente, artrite mutilante<sup>7</sup>.

Um dos achados de aparelho músculo-esquelético é a presença de miosite. Esta miopatia inflamatória se comporta do ponto de vista clínico e histológico de forma idêntica à poli-miosite clássica. Em geral, os episódios de miosite acontecem em surtos agudos, associados à febre. As enzimas musculares encontram-se elevadas (principalmente CK) e a eletromiografia apresenta achados miopáticos. A doença pode cursar com fraqueza muscular, principalmente proximal<sup>4,8</sup>.

O envolvimento pulmonar é comum, indo de formas graves até aquelas clinicamente inaparentes. A paciente descrita teve este diagnóstico feito através de exames de rotina, sem que tivesse queixas sugestivas de tal, o que demonstra a forma de instalação sub-reptícia desta forma de envolvimento. Atualmente, as doenças pulmonares intersticiais difusas têm sido consideradas uma característica marcante na doença mista do tecido conjuntivo<sup>9</sup>. Outras alterações pulmonares que podem ser encontradas são serosite com derrame pleural, espessamento pleural e infiltrados pulmonares. Uma redução na capacidade de difusão do monóxido de carbono é o achado mais comum observado na prova de função respiratória. Ainda em relação ao acometimento pulmonar, é importante lembrar que a hipertensão pulmonar é a principal causa de morte nos pacientes com DMTC<sup>10</sup>.

Já a manifestação cardíaca mais comum é a serosite com derrame pericárdico. Sobrecarga de cavidades direitas são freqüentes e têm como causa a hipertensão pulmonar. Cerca de 20% dos pacientes apresentam anormalidades eletrocardiográficas<sup>11</sup>.

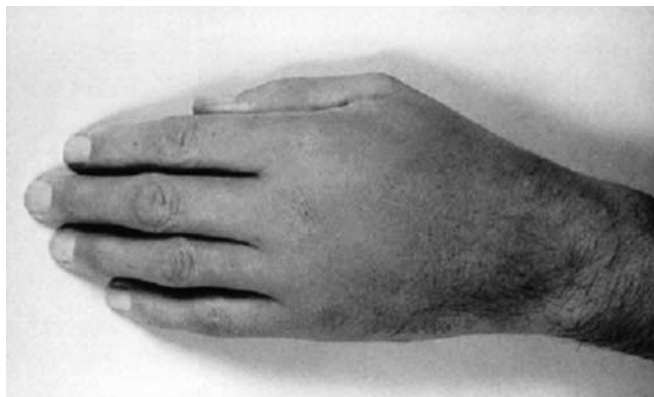
Comprometimento esofágiano aparece em 70% dos casos, sendo essa a principal característica da esclerodermia contida na DMTC. O padrão observado na manometria é idêntico ao da esclerodermia<sup>11</sup>.

Outros sintomas podem ser aumento do tamanho dos gânglios linfáticos, dor abdominal e rouquidão persistente<sup>4</sup>. Quando há ocorrência de febre, deve-se ficar atento, pois essa pode indicar infecção subjacente<sup>3</sup>. Rins e sistema nervoso são afetados em apenas 10 % das pessoas nas quais a lesão é, em geral, discreta. As principais alterações renais são as glomerulares, como a glomerulopatia mesangial e a membranosa<sup>12</sup> com conseqüente síndrome nefrótica<sup>2</sup>. Acredita-se que os títulos altos do anti-U1-RNP exerçam um efeito protetor para

o desenvolvimento de formas mais graves de glomerulonefrite como a difusa aguda.

Os sinais e sintomas mais freqüentemente encontrados em estudo de *Quintero* e cols foram: poliartrite, dedos “em sal-sicha”, fenômeno de *Raynaud*, rigidez matinal, febre, fraqueza muscular, acometimento digestivo (epigastralgia, pirose, gastrite, úlceras oral e perianal, peritonite, disfagia), acometimento pleuropulmonar (dor torácica, dispnéia e derrame pleural), *rash* cutâneo, vasculite, acometimento cardíaco (precordialgia, taquicardia, pericardite, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca congestiva)<sup>13</sup>. Já *Samara* e cols encontraram como principal manifestação a artralgia, que estava presente em todos os pacientes estudados; seguida de artrite, fenômeno de *Raynaud* e edema em “luva” de mãos<sup>14</sup>.

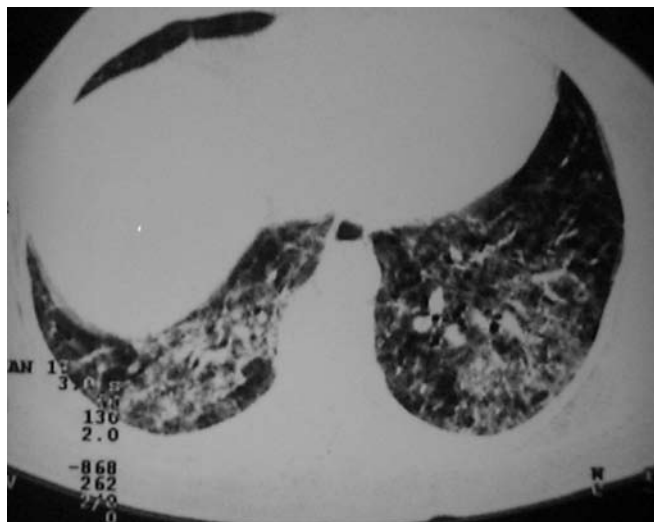
**FIGURA 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO**



A- Edema em luva



B- Raynaud



C- Fibrose pulmonar

O principal exame para o diagnóstico da doença é o anticorpo anti-RNP em altos títulos<sup>15</sup> que, quando encontrado na ausência de outros anticorpos observados no lupus, são altamente sugestivos da doença<sup>4</sup>. Ainda é comum encontrar-se positividade para FAN, que possui habitualmente padrão pontilhado<sup>12,2,16</sup> e está em títulos maiores do que 1:1000 (em geral acima de 1:10.000), bem como para fator reumatóide (em 50 a 70% dos casos), anticorpos antifosfolípidos e anticorpos específicos para LES (anti-Sm e anti-DNA)<sup>3,16</sup>. Além desses achados laboratoriais, anemia de doença crônica, leucopenia (linfocitopenia), trombocitopenia e hipergamaglobulinemia também podem estar presentes.

O tratamento da doença mista do tecido conjuntivo visa manter a função normal dos órgãos e controlar os sintomas. Além disso, deve-se monitorar sempre o surgimento de complicações, como hipertensão pulmonar e infecções<sup>3</sup>.

A terapia com medicamentos vai desde anti-inflamatórios não hormonais (AINH) até drogas citotóxicas. O uso de cada classe de medicamentos depende das manifestações da doença em cada caso. Assim, os AINH serão usados nos casos mais leves, como, por exemplo, dor e inflamação articular. Nos casos de artrite/artralgia pode-se associar a hidroxicloroquina para melhora dos sintomas. O uso de baixas doses orais de corticosteróides e metotrexate é reservado para os casos refratários de sinovite. Em pacientes com alterações gástricas pode-se usar os inibidores da COX-2 em vez dos anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) tradicionais<sup>3</sup>. Corticosteróides tópicos e sistêmicos, colchicina e agentes biológicos como o etanercepte têm sido propostos no controle de úlceras aftosas recorrentes severas<sup>6</sup>. Os pacientes com hipertensão pulmonar podem se beneficiar do uso de prostaglandinas, sildenafil ou inibidores da endotelina<sup>1</sup>. Já pacientes com fibrose pulmonar necessitam do uso de ciclofosfamida para melhor controle da evolução do processo.

Em geral, quanto mais avançada estiver a doença e maior for a lesão do órgão, menos eficaz é o tratamento. Por outro lado, é menos provável que respondam ao tratamento as afecções de pele e do estômago semelhantes às da esclerodermia<sup>4</sup>.

Apesar do tratamento, a doença progride em quase 13% dos indivíduos, produzindo complicações potencialmente mortais ao fim de 6 ou 11 anos<sup>4</sup>.

## CONCLUSÃO

A doença mista do tecido conjuntivo pode ser confundida com outras entidades, por sua apresentação similar a outras doenças. Assim, deve-se levar em conta que o diagnóstico baseia-se no exame clínico detalhado e no achado obrigatório do anticorpo anti-RNP em altos títulos.

Apesar da doença mista do tecido conjuntivo apresentar alta morbi-mortalidade para o paciente, o diagnóstico precoce possibilita longos períodos livres de sintomas. Além disso, a resposta ao tratamento é melhor quanto mais precoce for o diagnóstico. Desta forma, faz-se necessário difundir as informações sobre esta doença para médicos de todas as especialidades, para que, em casos de suspeita, o paciente seja encaminhado o mais precoce possível ao reumatologista a fim de iniciar a terapia adequada e evitar as complicações da evolução da doença.

## Referências

- ZUBER M. Criteria for diagnosis and classification of connective tissue diseases. *Rev Bras Reumatol.* 1997; 37 (1): 47-52.
- SKARE, TL. *Reumatologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 156-57.
- HOFFMAN, RW. Mixed Connective-tissue disease. Disponível em URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3417.htm> (acessado em 20/05/07).
- BERKOW R, BEERS M.H, BOGIN R.M, FLETCHER A.J. *The Merck Manual-Home Edition 1997*; New Jersey: Whitehouse Station.
- SHARP G.C, IRVIN W.S, TAN E.M, HO.MAN H.R. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52: 148-158.
- PEREIRA D.B, AMARAL J.L.A, SZAJUBOK J.C.M, LIMA S, CHAHADE W.H. Manifestações otorrinolaringológicas nas doenças reumáticas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46 (2): 118-25.
- FARHEY Y, HESS E.V. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* 1997; 10:333.
- CARVALHO M.M.N, GIOZZA S.P, SANTOS A, CARVALHO E.M, ARAÚJO M.I. Freqüência de doenças reumáticas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46 (5): 315-22.
- FAGUNDES, MN. Avaliação pulmonar em pacientes com doença mista do tecido conectivo. *São Paulo*; s.n; 2004; [60]
- PIIRAINEN H.I, KURKI P.T. Clinical and serological follow-up of patients with polyarthritis, Raynaud's phenomenon, and circulating RNP antibodies. *Scand J Rheumatol.* 1990; 19:51.
- BENNETT, RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley, W, Harris, EDJ, Ruddy, SH, Sledge, G (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1989; p.1147.
- FERNANDES S.R.M, GAPSKI S.B, CAMARGO FILHO J.E, SAMARA A.M. Crise renal esclerodérmica na doença mista do tecido conjuntivo: relato de caso. *Rev Bras Reumatol.* 1997; 37 (6):339-42.
- OUINTERO M.V, GENTH E, FRANZ K, CARVALHO M.C, ITA-BAIANA C.E, CRUZ FILHO A. Doença mista do tecido conjuntivo: estudo clínico e laboratorial em 15 casos. *Rev Bras Reumatol.* 1989; 29 (3):87-93.
- SAMARA A.M, FERANDES S.R, COSTALLAT L.T, MARQUES NETO J.F. Doença mista do tecido conjuntivo. Aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Bras Reumatol.* 1984; 24(1):1-4.
- KASUKAWA, R. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In Kasukawa R, Sharp GC (ed): *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*, Amsterdam, *Excerpta Medica*, 1987; p. 41-47.
- DELLAVANCE A, et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2 – Definições para a padronização da pesquisa de auto-anticorpos contra constituintes do núcleo (FAN HEp-2), nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico e suas associações clínicas. *Rev Bras Reumatol.* 2003; 43 (3): 129-40.

Conflito de interesses: nenhum

Endereço: Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR  
Alameda Augusto Stelfeld 1908  
CEP: 80730-150

Recebido em: 29-08-2007

Revisado em: 12-09-2007

Aceito em: 14-09-2007

# MINI REVISÃO

## INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA GRAVIDEZ ADRENAL INSUFFICIENCY IN PREGNANCY

AMANDA BUDANT KLIEMANN<sup>1</sup>  
AMANDA TAISA AGUIAR<sup>1</sup>  
ANA FLÁVIA CARDOSO BUARQUE COSTA<sup>1</sup>  
ANGELA REGINA NAZÁRIO SABBAG<sup>2</sup>

Descritores: Insuficiência Adrenal, Gravidez, Hidrocortisona  
Key words: Adrenal Insufficiency, Pregnancy, Hidrocortisona

### Resumo

A insuficiência adrenal é uma ocorrência incomum durante a gravidez. O seu reconhecimento é difícil no primeiro trimestre, já que os sintomas podem ser mascarados pelos próprios sintomas da gestação. Por se tratar de um quadro complexo, complicado, com morbidade e mortalidade maternas e retardo no crescimento fetal, o diagnóstico e tratamento são de extrema importância. O presente estudo faz uma revisão da literatura sobre o diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal na gravidez. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 748-753.**

### Abstract

The adrenal insufficiency is an uncommon occurrence during pregnancy. Its recognition is difficult on the first trimester, once its symptoms can be masked by the normal symptoms of gestation. Once it is a complex disease, with possible maternal morbidity and mortality and fetal growth retardation, the diagnosis and treatment have extreme importance. This study is a literature review about diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during pregnancy. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 748-753.**

### INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal (IA) é uma doença importante, muitas vezes pouco sintomática, porém de alta morbi-mortalidade<sup>1</sup>. Pode apresentar-se de forma aguda ou crônica e pode ser classificada em primária (Doença de Addison), secundária ou terciária. A apresentação clínica pode variar desde um curso lento de vários meses até uma forma aguda associada com trauma ou cirurgia, que habitualmente inclui náusea, vômitos, hipotensão grave, choque e desidratação. A apresentação da insuficiência adrenal crônica é lenta e insidiosa na maior parte dos pacientes. Os sintomas são inespecíficos e a doença pode não ser diagnosticada por um longo período. Os principais sintomas dos portadores de insuficiência adrenal crônica são astenia, anorexia, emagrecimento, hipotensão, queixas gastrointestinais, hipovolemia e hiperpigmentação<sup>2</sup>.

A maioria dos casos de IA primária afetam mulheres (aproximadamente 92%), a prevalência exata da sua associação com gravidez é desconhecida<sup>3</sup>. Em 1968 um estudo estimou um caso para cada 12000 gestações<sup>4</sup>.

Durante a gravidez, a insuficiência adrenal está associada a um quadro complexo, complicado, com morbidade e mortalidade maternas e retardo no crescimento fetal<sup>5</sup>.

O reconhecimento da insuficiência adrenal pode ser difícil no primeiro trimestre da gravidez, já que os sintomas podem ser mascarados pelos próprios sintomas da gestação, como fraqueza, síncope, náuseas e vômitos<sup>5</sup>.

### O EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE - ADRENAL NA GRAVIDEZ

A gestação afeta significativamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) materno. A gravidez pode ser definida através do eixo hipotálamo-hipófise adrenal como um estado fisiológico, assintomático de hiper cortisolismo e hiper aldosteronismo. O aumento da produção de estrogênio pela placenta estimula a produção hepática de globulina transportadora do corticosteróide, aumentando o nível sérico de cortisol ligado. Os níveis séricos e urinários de cortisol livre também sofrem aumento durante a gestação, chegando a níveis comparáveis aos encontrados na Síndrome de Cushing. Também ocorre um aumento nos níveis plasmáticos de ACTH, entretanto a causa deste aumento ainda não foi totalmente esclarecida.

Em se tratando de insuficiência adrenal conhecida, se esta for devidamente tratada, a gravidez pode evoluir sem grandes intercorrências. Entretanto, se esta não tiver sido diagnosticada antes ou iniciada durante a gestação, geralmente resulta em sérias implicações materno-fetais durante a gestação ou no puerpério, podendo levar ao óbito<sup>2,5</sup>.

#### 1-Cortisol total e livre

A gravidez está associada a um aumento da função do eixo, demonstrado pela elevação do cortisol livre urinário, de seu metabólito urinário 17-hidroxicorticoesteróides (17-OHCS), cortisol livre plasmático, além do aumento de globulina transportadora de corticosteróide (CBG). Acredita-se que o aumento dos valores de CBG se deva ao estímulo estrogênico placentário sobre a produção hepática da globulina, que se mantém até o 12º dia pós-parto<sup>2</sup>. O aumento do cortisol no final da gravidez, pode ser devido a atuação conjunta da unidade adrenal materna e placenta e ao aumento da proteína transportadora de cortisol. Por outro lado, a gravidez pode representar um estado refratário à ação do cortisol<sup>2</sup>.

Com o aumento da CBG, a concentração de cortisol livre diminui o que faz com que, via retroalimentação negativa, aumente o nível de ACTH e a estimulação deste sobre a produção de cortisol, a fim de manter o nível de cortisol livre normal<sup>6</sup>.

As concentrações de cortisol total e livre aumentam ao longo da gestação, chegando a dobrar ou triplicar quando comparados aos níveis de não-gestantes hígidas<sup>7</sup>. Esse aumento se inicia na 11ª semana de gestação. O maior aumento do cortisol se dá entre o primeiro e o segundo trimestres, atingindo seu platô no terceiro trimestre com níveis 16.3-55 mcg/dl<sup>8</sup>. O ritmo circadiano do ACTH e do cortisol permanece preservado<sup>2,3,5,6</sup>.

O cortisol salivar na gestante durante o terceiro trimestre dobra em comparação com não gestantes, assim como, o cortisol urinário e seus metabólitos também sofrem um aumento proporcional aos níveis séricos ao longo da gestação<sup>9,10</sup>. Os níveis de 17-OHCS elevam-se cerca de quatro vezes o normal<sup>11</sup>.

O feto, no início da gestação, é protegido dos efeitos do hiper cortisolismo materno pela 11-hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 placentária, que converte cortisol em cortisona,

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: angela.s@netpar.com.br

metabolito inativo, mantendo os níveis de cortisol fetal bem abaixo do materno<sup>12,13</sup>. Entretanto, no final da gestação, essa reação não ocorre, o que favorece o desenvolvimento fetal<sup>14</sup>. A alteração da atividade da 11-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 fetal, está implicada no “programing fetal” e tem papel no desenvolvimento do baixo peso ao nascer, obesidade e síndrome metabólica na vida adulta<sup>2,14</sup>.

## 2- ACTH

Ocorre aumento durante a gravidez do ACTH juntamente com o aumento de endorfina e lipotropina, uma vez que os três têm a mesma origem, o peptídeo propiomelanocortina (POMC) produzido pelas células trofoblásticas. O ACTH não ultrapassa a barreira placentária<sup>2</sup>. Os níveis de ACTH na gestante, aumentam a partir da 16<sup>a</sup>- 20<sup>a</sup> semana de gravidez, chegando ao pico máximo (23-59pg/ml) durante o trabalho de parto<sup>15</sup>. Essa elevação sugere que existe uma fonte de ACTH que não sofre a ação da retroalimentação negativa. (adrenal-hipófise-hipotálamo). O ACTH placentário constitui um fator de grande contribuição para o hipercortisolismo na gravidez, sendo liberado pela ação do fator de liberação do ACTH (CRH), também produzido pela placenta<sup>16,17</sup>.

## 3-CRH

O CRH foi isolado na placenta humana por *Sasaki et al* em 1988. A estrutura e atividade são idênticas ao CRH hipofisário<sup>18</sup>. O CRH placentário está presente entre a 7<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> semana de gestação, chegando a um pico nas cinco últimas semanas, paralelamente ao nível de CRH plasmático<sup>19,20</sup>. Os valores se normalizam 24 horas após o parto<sup>21</sup>.

Os altos níveis de CRH na gravidez não causam efeitos sistêmicos na gestante, uma vez que o CRH sofre a ação de uma glicoproteína ligante, a CRH-BP (não estimulada pela elevação do estrogênio). Os níveis de CRH-BP são similares aos níveis de não gestantes do início até o meio da gestação, caindo cerca de 60% por volta da 35<sup>a</sup> semana, causando elevações nos níveis de CRH livre<sup>22</sup>.

Existem evidências que o CRH placentário exerce efeito regulador do eixo materno-fetal, assim como de um papel regulador da reprodução em mulheres. A produção local de CRH embrionário e endometrial, impede a rejeição durante a implantação por indução de apoptose em leucócitos ativados, protegendo o feto do sistema imune materno<sup>16,17,18,19,21,22,23,53</sup>.

O CRH atua como relógio biológico determinando a duração da gestação. A ativação prematura ou acelerada do sistema CRH placentário pode estar associada a trabalho de parto prematuro<sup>21,22,23</sup>.

Existe uma ruptura do ritmo circadiano do CRH pela hiperprodução placentária, no entanto, a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal mantém-se intacta na gestação normal, sugerindo ser ação parácrina a atuação do CRH placentário<sup>16,17,18,19,21,22,23,53</sup>.

## 4- Mineralocorticoide:

A gravidez normal é caracterizada pela adaptação do sistema renina-angiotensina (SRA) a fim de aumentar a demanda de sangue na circulação materna. A gestação está relacionada com aumento da distensibilidade vascular e diminuição da resistência periférica<sup>23</sup>. Apesar de ocorrer aumento do volume intravascular, ocorre cerca de 45% de queda da pressão sanguínea, e um aumento do débito cardíaco de cerca de 25-50%<sup>24,25</sup>. A filtração glomerular aumenta cerca de 50%, o que contribui para retenção de sódio e aumento do fluido extracelular<sup>24</sup>.

A progesterona, alcança concentrações progressivamente aumentadas, contribuindo para o equilíbrio da reabsorção de sódio, através de ação antagonista no receptor de mineralocorticóides materno<sup>23,24,25,26,27,28,53</sup>. O aumento da progesterona, também, causa relaxamento da musculatura vascular lisa com diminuição da resistência vascular periférica<sup>26,27</sup>. Por outro lado, o aumento dos níveis de estrogênio na gravidez está associado com níveis elevados de renina, demonstrados dentro do útero,

placenta e líquido amniótico o que leva a uma *up regulation* do SRA<sup>28</sup>. Embora a renina seja predominantemente produzida nos rins, existe um sistema SRA placentário-fetal que é adicional a SRA da gestante<sup>10,24,25,26</sup>. A resposta da renina, portanto, na gestação, é similar a resposta em não gestantes<sup>2</sup>. A excreção urinária de sódio é menor na gravidez pela maior necessidade de sódio para a homeostase<sup>29</sup>.

O aumento de angiotensinogênio plasmático é similar ao de renina, independentem do sódio e do potássio, alcançam um platô na 20<sup>a</sup> semana, o que é relacionado com o aumento de estrogênio e sua ação hepática na produção de renina<sup>30</sup>. Outros fatores como o aumento do sódio circulante, progesterona, pressão arterial, influenciam na produção de substratos de renina<sup>26,27,28,29</sup>.

A aldosterona aumenta na gestação, devido à hipertrofia da zona fasciculada, sendo seus níveis plasmáticos elevados de 5 a 7 vezes no primeiro trimestre e continuando a subir até a 38<sup>a</sup> semana, chegando a níveis 10 a 12 vezes do valor normal<sup>24</sup>. O aumento da aldosterona é desproporcional ao aumento da renina, pois esta, não se liga a proteínas plasmáticas circulando sempre na forma livre<sup>31</sup>. O nível de potássio sérico se mantém constante<sup>23</sup>. A secreção de aldosterona obedece ao ritmo fisiológico diurno, com respostas normais aos estímulos fisiológicos posturais e resposta inversa às mudanças do volume plasmático e sobrecarga de sal<sup>28,29,30</sup>. Gestantes hipertensas tem aumento de 2 vezes da normalidade da relação aldosterona/ renina<sup>2,28</sup>.

Outros mineralocorticóides, como cortisona, deoxicortisol e corticosterona, acompanham o aumento do cortisol durante a gestação<sup>10</sup>. A desoxicorticosterona plasmática (DOCA), um potente mineralocorticoide, aumenta, o que contribui para a retenção de sódio na gestação<sup>23,24,25,26,27,28,29,30</sup>.

## REGULAÇÃO DO EIXO

No final da gestação, as adrenais apresentam maior responsividade ao ACTH. Não se sabe ao certo a razão disso, mas especula-se que seja pelo diminuição do clearance de cortisol<sup>32</sup>.

A resposta ao CRH aumenta na gestação devido à alta concentração de estrógenos e dessensibilização dos corticótrófos hipofisários. Os níveis plasmáticos de CRH praticamente não variam no terceiro trimestre, sugerindo que a secreção circadiana e pulsátil de ACTH deve ser comandada por outro secretagogo, como a arginina vasopressina<sup>33</sup>. Estudos sugerem que a estimulação crônica do CRH placentário no eixo durante a gravidez, leva a aumento da responsividade à vasopressina e diminuição da resposta do ACTH ao CRH exógeno. A vasopressina é secretada de maneira pulsátil com um aumento circadiano na amplitude de seus pulsos<sup>34</sup>.

A resposta ao estresse está preservada no período antenatal<sup>35</sup>. Níveis de CRH, ACTH e cortisol estão aumentados durante o estresse no trabalho de parto. O pico de CRH ocorre 48h antes do parto, caindo durante o trabalho de parto, diferente da secreção de ACTH, que é máxima no trabalho de parto, chegando a 10 vezes o normal<sup>36,37,38</sup>.

A resposta do eixo ao estímulo com glicocorticóides está aumentada durante todo o trabalho de parto<sup>37</sup>. Em um estudo recente, demonstrou-se diferenças no nível plasmático de cortisol durante o parto normal e a cesariana, sendo maior no primeiro<sup>33,37</sup>. Entretanto, os níveis de ACTH 30 minutos após o parto foram maiores nas pacientes que sofreram cesárea, refletindo o estresse cirúrgico<sup>38</sup>. No período pós-parto imediato, o CRH, o ACTH e o cortisol plasmáticos diminuem rapidamente, retornando aos níveis semelhantes aos de não-gestantes<sup>39</sup>.

## INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA GRAVIDEZ

Apesar da insuficiência adrenal (IA) ser uma ocorrência incomum durante a gravidez, seu reconhecimento e tratamento são de extrema importância para a sobrevivência materna e fetal.



Pode apresentar-se de forma aguda ou crônica e pode ser classificada em primária (Doença de *Addison*), secundária ou terciária<sup>2</sup>.

Na insuficiência adrenal primária, o acometimento se dá na própria adrenal, que sofre atrofia cortical com acometimento das zonas fasciculada e glomerulosa, tornando-se insensível aos estímulos do ACTH e angiotensina II, resultando na diminuição da secreção de cortisol e /ou aldosterona<sup>1,2,3</sup>. Na forma secundária e terciária, a alteração se dá na secreção de ACTH ou CRH respectivamente<sup>30,31,32</sup>. Isso acontece por doença hipofisária ou hipotalâmica. Na forma secundária, a secreção de mineralocorticóides mantém-se preservada e a clínica de insuficiência do cortisol pode não ser diagnosticada<sup>2,31,32,33</sup>.

A incidência da IA na gestante é desconhecida. Até 1953, estavam descritos aproximadamente 50 casos. Em 1968, *Mason et al* estimaram 1 caso para cada 12.000 gestações<sup>1,46,47</sup>. A causa mais comum de IA primária em países desenvolvidos é a adrenalite auto-imune. Um estudo italiano observou, em um grupo de 322 pacientes com doença de *Addison*, que a grande maioria dos pacientes era do sexo feminino, sendo que 83% destes tinham como causa a adrenalite auto-imune. A idade média foi de 30 anos<sup>40</sup>.

A associação de IA auto imune e diabetes melitus tipo 1 tem sido descrita na população geral e nas gestantes<sup>3,46,53</sup>.

Desde 1926, quando foi descrita a síndrome poliglandular, até o momento, foram descritos 7 casos de gestante com síndrome poliglandular tipo 2 ou Síndrome de *Schmidt* (IA autoimune, DM tipo1 e doença tireoidiana autoimune)<sup>3,5</sup>.

Na IA secundária, a causa mais comum na população adulta, é a administração de corticóides exógena em longo prazo. Apesar disso, sua prevalência é desconhecida. O uso de corticosteróides exógenos durante a gestação em situações como asma, está relacionado a complicações tais como diabetes gestacional, prematuridade e pré-eclâmpsia<sup>43,44,45</sup>. Entretanto, existem poucos relatos de crise adrenal com essa etiologia na gestação<sup>43</sup>. Trabalhos recentes chamam atenção para o potencial risco de supressão adrenal materna com o uso de betametasona por curtos períodos em partos prematuros<sup>41,42,43,44,45</sup>.

Outra causa da IA secundária é a necrose hipofisária pós-parto, a Síndrome de *Sheehan*, que ocorre como consequência de choque hemorrágico durante o parto. Esta causa tem se tornado cada vez mais incomum devido à melhoria dos cuidados obstétricos. O diagnóstico deve ser lembrado nos casos de hipoglicemia ou coma no pós parto<sup>46,47</sup>. Ainda mais incomum, é a IA secundária por hipofisite linfocítica, tendo apenas 130 casos descritos<sup>48</sup>. Tumores hipofisários submetidos a tratamento cirúrgico ou radioterapia, podem causar panhipopituitarismo; raramente pacientes portadoras desta patologia conseguem engravidar sem ajuda médica<sup>49</sup>.

Relatos antigos de gravidez na insuficiência adrenal, demonstravam grande risco de mortalidade, o que foi sofrendo uma diminuição ao longo dos anos, principalmente após 1950 com o início do uso da cortisona<sup>2,50</sup>.

*Cohen* demonstrou mortalidade de 35% na IA em gestantes antes de 1930; entre 1940 e 1947 houve diminuição para 18%. Em 1955, *Hendon e Melick* encontraram um óbito em 14 casos descritos<sup>51</sup>.

A passagem do cortisol fetal pela barreira placentária funciona como uma forma de proteção materna. Em torno de 60% do cortisol fetal é transferido para mãe, sendo que 6,6% do cortisol materno é de origem fetal. Consequentemente, a situação de hipocortisolismo deve ser prontamente observada após o parto, sendo a instituição do tratamento de extrema necessidade<sup>52</sup>.

O retardo do crescimento intra-uterino e o baixo peso ao nascer são as alterações mais frequentes nos fetos de mães com insuficiência adrenal não tratada, e a verdadeira preva-

lência da mortalidade fetal é desconhecida. Existem muitos relatos de morte fetal intra-uterina, sendo grande parte na IA não tratada ou em pacientes que fizeram uso de glicocorticóides exógenos, anterior à gravidez<sup>2,53,54,55</sup>. Não há evidência de aumento na incidência de defeitos congênitos nos fetos de mães com IA<sup>56</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A pesquisa da IA na gravidez deve se dar mediante o quadro clínico com sintomas clássicos como fadiga excessiva, mal-estar, perda ponderal e vômitos, ou na vigência de distúrbios bioquímicos<sup>57,58</sup>. Os períodos mais críticos para diagnóstico são: o primeiro trimestre, onde sintomas da crise adrenal podem não ser identificados devido a sintomas como a hiperêmese gravídica, e durante o estresse do trabalho de parto<sup>54</sup>. Em mulheres com hipoglicemia, deve-se testar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>59</sup>.

A gestação normal pode cursar com uma discreta queda nos níveis de sódio sérico. Entretanto, em casos de hiponatremia mais severa, deve-se excluir IA primária. A hiponatremia e a acidose metabólica estão associadas a um pior prognóstico fetal<sup>54</sup>.

A IA também deve ser diagnosticada clinicamente em caso de hipotensão e hipotensão ortostática, mesmo no período pós-parto<sup>40,57,60</sup>. Sinais de deficiência de mineralocorticóides podem indicar crise adrenal com grande potencial de letalidade materno-fetal<sup>54</sup>.

Na IA secundária ou terciária não são vistos sinais ou sintomas de hipotensão arterial, hipotensão ortostática ou hipercalemia<sup>2</sup>.

A presença de outras doenças auto-imunes deve sempre despertar suspeitas clínicas de IA auto-imune quando na presença dos sintomas já referidos acima. A associação de hiperpigmentação e dor abdominal intensa devem chamar atenção para a possibilidade de hemorragia adrenal, que em alguns casos também pode cursar com vômitos persistentes, podendo causar confusão diagnóstica com hiperêmese gravídica<sup>61,62</sup>.

Os sintomas de deficiência de ACTH aparecem tardiamente na insuficiência hipofisária, que tem como manifestações mais precoces a amenorréia, distúrbios de lactação, involução mamária precoce, hipoglicemia pela deficiência do hormônio do crescimento, sinais de disfunção tireoidiana, entre outros<sup>63</sup>.

## Avaliação do eixo HHA na gestação com suspeita de IA

A partir da suspeita clínica de IA, o tratamento empírico deve ser instituído de imediato a fim de evitar graves complicações, mas é importante que se faça dosagem dos níveis séricos de cortisol e ACTH antes do início da corticoterapia<sup>58</sup>.

1-Cortisol basal: assim como na população geral, na gestante um cortisol < 3 µg/dl confirma o diagnóstico de IA. No primeiro e no início do segundo trimestre da gestação, o diagnóstico poderá ser excluído em paciente clinicamente estável com cortisol > 19µg/dl. No terceiro trimestre, este critério não é suficiente, devido ao aumento fisiológico do cortisol. No entanto, gestantes com clínica sugestiva de IA com níveis basais de cortisol variando de 3-30 mcg/dl, a partir do terceiro trimestre, devem ser submetidas a dosagem de ACTH e provas de integridade do eixo reserva adrenal<sup>2,33,37,46,50</sup>

2-ACTH: diferentemente da não gestante em que a dosagem sérica do ACTH é feita para diagnóstico de localização da IA, na gestante diante de dosagens não conclusivas do cortisol, pode ser usada para o diagnóstico de IA. A avaliação do ACTH será útil apenas quando for muito elevado (>100pg/ml), caracterizando juntamente com cortisol sérico a IA primária. Os níveis de ACTH são flutuantes podendo apresentar-se com valores normais, indetectável ou elevado. Dosagens múltiplas seriam mais seguras para o diagnóstico diferencial entre IA

primária e secundária<sup>54,55,59,65</sup>.

### 3- Testes de Estímulo:

Existe uma grande variedade de testes para confirmação da insuficiência adrenal, entretanto muitos deles não devem ser utilizados durante o período gestacional. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal deve ser testado novamente quando o diagnóstico de insuficiência adrenal foi feito durante a gestação. A reavaliação deverá ser após pelo menos uma semana do parto, uma vez que a normalização dos hormônios em questão se dá após este período<sup>68</sup>.

#### TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM DOSE SUPRA FISIOLÓGICA DE ACTH SINTÉTICO

Apesar de ser o mais usado para o diagnóstico da IA e de ser seguro para o feto, ainda não tem valores de referência bem estabelecidos para gestantes<sup>44,64</sup>. Estaria indicado nos casos de suspeita clínica sem confirmação laboratorial, por exemplo: cortisol indeterminado entre 3 e 30µg/dl. O teste com 250µg de ACTH (dose suprafisiológica) é licenciado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como droga categoria C para uso em gestante somente quando claramente necessário<sup>2,65</sup>. Este teste tem sensibilidade de 97% especificidade de 95% para diagnóstico de IA primária, não sendo de grande valor no diagnóstico da IA secundária incipiente. Esta prova não necessita de jejum, o cortisol deve ser colhido 1 e 2 horas pós cortrosina, alguns estudos mostram que o melhor tempo de coleta é o de 30 minutos pós ACTH. No entanto, não existe ainda um valor de corte em que se possa basear para diagnóstico de IA<sup>2,65,68,69</sup>.

#### TESTE COM BAIXAS DOSES DE CORTROSINA

O teste com 1µg de cortrosina tem sido estudado em indivíduos não gestantes e ainda é bastante controverso. A sensibilidade desta prova é 93% em não gestantes quando o valor de corte do cortisol varia de 18-20µg/dl. Usando-se o valor de corte de 30µg/dl a sensibilidade poderia ser aumentada. A IA seria diagnosticada com os níveis séricos do cortisol  $\geq$  30µg/dl.

#### TESTE DA HIPOGLICEMIA INSULÍNICA

Este teste tem sido considerado padrão ouro no diagnóstico de IA secundária, porém não é recomendado em gestantes por não apresentar segurança para o feto<sup>65</sup>.

É recomendado para o pós parto, pois, é a melhor forma de estudo da secreção hipofisária do ACTH e do hormônio do crescimento. O valor conhecido em não gestantes de 18µg/dl em vigência de uma hipoglicemia  $\leq$  40mg/dl, afasta o diagnóstico de IA, apesar de sua acurácia não ser de 100%<sup>69,71,72</sup>.

#### TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM METIRAPONA

Este teste foi desenvolvido para avaliar a integridade do eixo. A metirapona bloqueia a 11 beta hidroxilase não havendo secreção do cortisol e sim do 11hidroxi-cortisol que por sua vez não exerce retroação negativa no eixo hipotálamo-hipófise. A IA é confirmada quando os níveis do 11 desoxi-cortisol forem  $\leq$  7µg/dl e o cortisol estiver entre 2-7.5µg/dl. No entanto, não deve ser utilizado durante a gestação devido ao risco de desencadear a crise adrenal<sup>2,66</sup>.

#### TESTE DE ESTÍMULO COM CRH

É um teste de grande valia na diferenciação de insuficiência adrenal secundária e terciária. A diferenciação entre insuficiência adrenal primária e secundária deve ser feita investigando-se a presença ou não de alterações de outros hormônios de origem pituitária<sup>2</sup>. Pacientes portadores de IA secundária têm ACTH sérico muito baixo, já os portadores de IA terciária têm resposta ao CRF exagerada e tardia. Na gestante normal a resposta do ACTH e do cortisol é reduzida o que torna o uso desta prova bastante limitado. Na gestante

não é recomendado sua realização por não ter seus valores validados e devido ao alto custo<sup>2,67,68,69,70,71</sup>.

### OUTROS EXAMES

Anticorpos anti-21 hidroxilase e 17 alfa hidroxilase também podem ser dosados, e confirmam o diagnóstico da etiologia primária, mas não possibilitam sua exclusão quando negativos<sup>67</sup>. Quando estes anticorpos forem positivos, outras doenças auto-imunes como tireoidites devem ser rastreadas<sup>2,67</sup>.

A deficiência de mineralocorticóides é praticamente diagnóstico de IA primária, embora muitas vezes não seja testada<sup>65</sup>. Aldosterona de 5 ng/ml, 30 minutos pós teste ACTH é altamente sugestiva de IA primária. Como já foi discutido, tanto a renina como a aldosterona estão elevadas na gravidez normal, porém um número de corte para diagnóstico de normalidade ainda não foi descrito<sup>2,5,67</sup>.

### EXAMES DE IMAGEM

A ultra-sonografia é pouco efetiva no diagnóstico de patologia que causam IA, com exceção de metástases com grandes tumores, tuberculose, infecção fúngica<sup>67</sup>.

O uso de gadolinium na ressonância magnética (RM) não é indicado em gestantes, é um exame muito bom para observação de partes moles com maior sensibilidade que a ecografia. A RM também é um excelente método diagnóstico para lesões hipofisárias, sua sensibilidade cai muito, na diferenciação entre tumores e massa hipofisária por hipofisite linfocítica, de maior incidência em gestantes<sup>69</sup>. A tomografia computadorizada é indicada no período pós parto<sup>67,69</sup>.

### TRATAMENTO:

As pacientes devem ser manejadas por equipe multidisciplinar incluindo o endocrinologista e obstetra. O endocrinologista direciona o diagnóstico, monitora a terapia de reposição de glicocorticóide e mineralocorticóide durante a gestação, parto e no pós parto. A equipe deverá decidir o tempo ótimo para ressecção de um tumor, geralmente, a partir do terceiro trimestre. Não se tem relato sobre teratogenicidade ou aborto com o uso da reposição de corticóides ou mineralocorticóides<sup>75,77,78</sup>.

Quando se faz uso de corticóide em doses farmacológicas para tratamento de doenças do colágeno, asma brônquica ou outras, durante a gestação recomenda-se observação rigorosa do recém-nato, pelo risco de hipoplasia adrenal<sup>42,43</sup>.

O corticóide de escolha para reposição fisiológica é hidrocortisona. Na dose de 12 a 15 mg/m<sup>2</sup>, em duas tomadas diárias, sendo 2/3 pela manhã e 1/3 à tarde<sup>46</sup>. A hidrocortisona é preferível por ter meia-vida mais curta (8-12horas) que a prednisona (24-72horas), protegendo o feto de excessiva exposição ao glicocorticóide<sup>42,43,77,78</sup>. O feto é protegido de exposição exagerada ao corticosteróide pela presença da enzima 11 hidroxisteróide tipo 1 que inativa o cortisol em cortisona. A dexametasona não é inativada por esta enzima, não sendo portanto, indicada para tratamento na gestante<sup>2,77,78</sup>.

A reposição de mineralocorticóide, com fluorhidrocortisona, só se faz necessária na IA primária e geralmente é iniciada no momento do diagnóstico. Geralmente as doses são constantes durante a gestação, mas em alguns casos, precisam ser diminuídas no terceiro trimestre, a fim de evitar edema e aumento da pressão arterial<sup>70</sup>. Algumas mulheres com IA primária se mantêm estáveis clinicamente, sem o uso de mineralocorticóides, o que pode ser parcialmente explicado pela ação mineralocorticóide da hidrocortisona<sup>77,78</sup>. A relação aldosterona baixa, renina elevada não deve ser considerada um bom índice de seguimento do tratamento com mineralocorticóide na gestante<sup>71,75,77,78</sup>.

### TRATAMENTO DURANTE PARTO

A presença de IA não é indicação para cesárea, sendo esta a mesma da população geral.

A dose fisiológica deve ser mantida até início do trabalho de parto, quando a dose de hidrocortisona deve ser dobrada se paciente tolerar via oral. Alternativamente, poderá ser usado hidrocortisona parenteral 100-50mg cada 6-8 horas seguida de doses subseqüentes menores, dependendo da evolução do trabalho de parto e manutenção da pressão arterial dentro da normalidade<sup>60</sup>.

### TRATAMENTO DA CRISE ADRENAL

Durante a gravidez, a IA pode passar despercebida, mas pode ocorrer uma deterioração aguda durante o trabalho de parto, ou na vigência de uma infecção do trato urinário, hiperêmese, pré-eclâmpsia ou hemorragia, precipitando uma crise adrenal. Esta pode se apresentar com hipotensão, hipoglicemia ou coma, como na população não-grávida. O tratamento deve ser instituído imediatamente, com reposição rápida de glicocorticóides e da hidrocortisona 100 a 200mg EV em bolus seguido de 50 a 100mg a cada 6-8 horas durante o período agudo. Na presença de hipoglicemia, soro glicosado a 5% e solução salina isotônica (se hipotensão)<sup>72,73</sup>.

A fludrocortisona não está indicada devido ao risco de edema pulmonar por retenção de sal e água. A reposição oral deverá ser iniciada assim que a paciente tolerar<sup>71,75,77,78</sup>.

### TRATAMENTO PÓS-PARTO

Após 24-48 horas do parto, as doses fisiológicas devem ser reiniciadas e mantidas, inclusive durante a amamentação, uma vez que menos de 0,5% da dose absorvida é excretada no leite<sup>74,75,76</sup>.

Quando a mãe recebeu reposição fisiológica durante a gestação, não é necessária avaliação do eixo HHA da criança. Nas doses farmacológicas de agentes que cruzam a barreira placentária, deve-se excluir hipoplasia adrenal<sup>71,75,77,78</sup>.

### Referências

- MARINHO L, NEVES C. Addison's disease – a case report. **Medicina interna** 2002; 9 (1).
- LINDSAY JR, NIEMAN LK. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy: Challenges in Disease Detection and Treatment. **Endocrine Reviews** 2005; 26(6): 775-799.
- GAITHER K, WRIGHT R, APUZZIO JJ, GITTENS L, GANESH V. Pregnancy complicated by autoimmune polyglandular syndrome type II: a case report. **J Matern Fetal Med** 1998 ; 7: 154–156.
- BERWAERTS J, VERHELST J, MAHLER C, ABSR. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. **Gynecol Endocrinol** 1999; 13:175–182.
- MOLITCH M.E, PURDY L.P. Pituitary and Adrenal Disorders of Pregnancy. In: MOLITCH M. **Endocrinology of pregnancy** 2006.
- NOLTEN WE, LINDHEIMER MD, RUECKERT PA, OPARIL S, EHRLICH EN. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1980 ; 51: 466–472.
- COUSINS L, RIGG L, HOLLINGSWORTH D, MEIS P, HALBERG F, BRINK G, YEN SS. Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1983; 145: 411–416.
- NOLTEN WE, RUECKERT PA. Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 139: 492–498.
- SCOTT EM, MCGARRIGLE HH, LACHELIN GC. The increase in plasma and salivary cortisol levels in pregnancy is not due to the increase in corticosteroid-binding globulin levels. **J Clin Endocrinol Metab** 1990; 71: 639–644.
- DORR HG, HELLER A, VERSMOLD HT, SIPPELL WG, HERMANN M, BIDLINGMAIER F, KNORR D. Longitudinal study of progesterins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1989 ; 68: 863–868.
- GEMZELL CA. Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in normal pregnancy. **J Clin Endocrinol** 1953; 13: 898–902.
- FOWDEN AL, FORHEAD AJ. Endocrine mechanisms of intra-uterine programming. **Reproduction** 2004; 127: 515–526.
- SECKL JR, CLEASBY M, NYIRENDA MJ. Glucocorticoids, 11<sub>β</sub>-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. **Kidney Int** 2000 ; 57: 1412–1417.
- MURPHY BE. Conversion of cortisol to cortisone by the human uterus and its reversal in pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1977; 44: 1214–1217.
- CARR BR, PARKER JR CR, MADDEN JD, MACDONALD PC, PORTER JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 139: 416–422.
- MULDER GH, MAAS R, ARTS NF. In vitro secretion of peptide hormones by the human placenta. I. ACTH. **Placenta** 1986; 7: 143–153.
- PETRAGLIA F, SAWCHENKO PE, RIVIER J, VALE W. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. **Nature** 1987; 328: 717–719.
- MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, WEBSTER E, CHROUSOS GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. **Ann NY Acad Sci** 1997; 816: 42–56.
- FRIM DM, EMANUEL RL, ROBINSON BG, SMAS CM, ADLER GK, MAJZOUB JA. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. **J Clin Invest** 1988; 82: 287–292.
- PETRAGLIA F, TABANELLI S, GALASSI MC, GARUTI GC, MANCINI AC, GENAZZANI AR, GURPIDE E. Human decidua and in vitro decidualized endometrial stromal cells at term contain immunoreactive corticotrophin releasing factor (CRF) and CRF messenger ribonucleic acid. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 74: 1427–1431.
- KALANTARIDOU SN, MAKRIGIANNAKIS A, MASTORAKOS G, CHROUSOS GP. Roles of reproductive corticotropin-releasing hormone. **Ann NY Acad Sci** 2003; 997: 129–135.
- LINTON EA, PERKINS AV, WOODS RJ, EBEN F, WOLFE CD, BEHAN DP, POTTER E, VALE WW, LOWRY PJ. Corticotropin releasing hormone- binding protein (CRH-BP): plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1993; 76: 260–262.
- GABBE SG. Obstetrics—normal and problem pregnancies, 4th ed. New York, Edinburgh, London, and Philadelphia: **Churchhill-Livingston**; 2002.
- EHRLICH EN. Mineralocorticoids in normal and hypertensive pregnancies. **Semin Perinatol** 1978; 2: 61–71.
- WILSON M, MORGANTI AA, ZERVOUDAKIS I, LETCHER RL, ROMNEY BM, VON OEYON P, PAPERAS S, SEALEY JE, LARAGH JH. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. **Am J Med** 1980; 68: 97–104.
- LINDHEIMER MD, KATZ AI, NOLTEN WE, OPARIL S, EHRLICH EN. Sodium and mineralocorticoids in normal and abnormal pregnancy. **Adv Nephrol Necker Hosp** 1977; 7: 33–59.
- QUINKLER M, MEYER B, OELKERS W, DIEDERICH S. Renal inactivation, mineralocorticoid generation, and 11<sub>β</sub>-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition ameliorate the antiminerocorticoid effect of progesterone in vivo. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88: 3767–3772.
- NIELSEN AH, SCHAUSER KH, POULSEN K. Current topic: the uteroplacental renin-angiotensin system. **Placenta** 2000; 21: 468–477.
- WEINBERGERMH, KRAMER NJ, GRIM CE, PETERSEN LP. The effect of posture and saline loading on plasma renin activity and aldosterone concentration in pregnant, non-pregnant and estrogen treated women. **J Clin Endocrinol Metab** 1977; 44: 69–77.
- BROWN MA, WANG J, WHITWORTH JA. The renin-angiotensin aldosterone system in pre-eclampsia. **Clin Exp Hypertens** 1997; 19: 713–726.
- BROWN MA, ZAMMIT VC, MITAR DA, WHITWORTH JA. Renin aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension. **Am J Hypertens** 1992 ; 5: 366–371.
- JAILER JW, CHRISTY NP, LONGSON D, WALLACE EZ, GORDON WE. Further observations on adrenal cortical function during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1959; 78: 1–10.
- MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, RABIN D, MARGIORIS AN, DUBBERT B, CALOGERO AE, TSIGOS C, MUNSON PJ, CHROUSOS GP. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. **Clin Endocrinol**

- (Oxf) 1996; 44: 419–428.
34. GOLAND RS, WARDLAW SL, MACCARTER G, WARREN WB, STARK RI. Adrenocorticotropin and cortisol responses to vasopressin during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1991; 73: 257–261.
  35. RAISANEN I, SALMINEN K, LAATIKAINEN T. Response of plasma immunoreactive  $\beta$ -endorphin and corticotropin to isometric exercise in uncomplicated pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1990; 35: 119–124.
  36. COSTA A, DE FILIPPIS V, VOGLINO M, GIRAUDI G, MASSOBRIO M, BENEDETTO C, MAROZIO L, GALLO M, MOLINA G, FABRIS C, BERTINO E, LICATAD. Adrenocorticotrophic hormone and catecholamines in maternal, umbilical and neonatal plasma in relation to vaginal delivery. **J Endocrinol Invest** 1988; 11: 703–709.
  37. MAEYAMA M, NAKAGAWA T. Effects of ACTH, metopirone and dexamethasone on maternal urinary steroid excretion in late pregnancy. **Steroids** 1970; 15: 267–273.
  38. RAISANEN I. Plasma levels and diurnal variation of endorphin, lipotropin and corticotropin during pregnancy and early puerperium. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1988; 27:13–20.
  39. ODAGIRI E, SHERRELL BJ, MOUNT CD, NICHOLSON WE, ORTH DN. Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin, and endorphin: evidence for a common precursor. **Proc Natl Acad Sci USA** 1979; 76: 2027–2031.
  40. ILBERY M, JONES AR, SAMPSON J. Lupus anticoagulant and HELLP syndrome complicated by placental abruption, hepatic, dermal and adrenal infarction. **Aust NZ J Obstet Gynaecol** 1995; 35: 215–217.
  41. MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI R, AHO K, ISOMAKI H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. **J Rheumatol** 1995; 22: 2214–2217.
  42. SCHLAGHECKE R, KORNELY E, SANTEN RT, RIDDESKAMP P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. **N Engl J Med** 1992; 326: 226–230.
  43. CYDULKA RK, EMERMAN CL, SCHREIBER D, MOLANDER KH, WOODRUFF PG, CAMARGO JR CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 160: 887–892.
  44. MCKENNA DS, WITTBBER GM, NAGARAJA HN, SAMUELS P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 183: 669–673.
  45. HELAL KJ, GORDON MC, LIGHTNER CR, BARTH JR WH. Adrenal suppression induced by betamethasone in women at risk for premature delivery. **Obstet Gynecol** 2000; 96: 287–290.
  46. VAN DER SPUY ZM, JACOBS HS. Management of endocrine disorders in pregnancy. II. Pituitary, ovarian and adrenal disease. **Postgrad Med J** 1984; 60: 312–320.
  47. SHEEHAN HL. Atypical hypopituitarism. **Proc R Soc Med** 1961; 54: 43.
  48. VIZNER B, TALAN-HRANILOVIC J, GNJIDIC Z, SEKSO M, BERKOVIC M, ALTABAS V, RUMBOLDT Z. Lymphocytic adenohypophysitis simulating a pituitary adenoma in a pregnant woman. **Coll Antropol** 2002; 26: 641–650.
  49. OVERTON CE, DAVIS CJ, WEST C, DAVIES MC, CONWAY GS 2002 High risk pregnancies in hypopituitary women. **Hum Reprod** 17:1464–1467.
  50. AMBROSI B, BARBETTA L, MORRICONE L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. **J Endocrinol Invest** 2003; 26: 698–702.
  51. SLUDER HM. Pregnancy complicated by Addison's disease. Report of 2 cases. **Am J Obstet Gynecol** 1959; 78: 808–811.
  52. WHITELEY HJ, STONER HB: The effect of pregnancy on the adrenal cortex. **J Endocrinol** 14: 325, 1957.
  53. TOMLINSON JW, HOLDEN N, HILLS RK, WHEATLEY K, CLAYTON RN, BATES AS, SHEPPARD MC, STEWART PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. **Lancet** 2001; 357: 425–431.
  54. GRADDEN C, LAWRENCE D, DOYLE PM, WELCH CR. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. **Lancet** 2001; 357: 1197.
  55. ALLEMANG WH. Pregnancy in the absence of adrenal cortical function. **Can Med Assoc J** 1961; 85:118–122.
  56. STRICKLAND JR GT, SODE J. Pregnancy with diabetes mellitus and Addison's disease. **NY State J Med** 1967; 67: 2127–2131.
  57. GEORGE LD, SELVARAJU R, REDDY K, STOUT TV, PREMAWARDHANA LD. Vomiting and hyponatraemia in pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol** 2000; 107: 808–809.
  58. SEAWARD PG, GUIDOZZI F, SONNENDECKER EW. Addisonian crisis in pregnancy. Case report. **Br J Obstet Gynaecol** 1989 ; 96: 348–1350.
  59. PERLITZ Y, VARKEL J, MARKOVITZ J, BEN AMI M, MATILSKY M, OETTINGER M. Acute adrenal insufficiency during pregnancy and puerperium: case report and literature review. **Obstet Gynecol Surv** 1999; 54: 717–722.
  60. VENGROVE MA, AMOROSO A. Reversible adrenal insufficiency after adrenal hemorrhage. **Ann Intern Med** 1993 ; 119: 439.
  61. GUIBAL F, RYBOJAD M, CORDOLIANI F, JACCARD A, SARFATY E, MOREL P, CLAUVEL JP. Melanoderma revealing primary antiphospholipid syndrome. **Dermatology** 1996; 192: 75–77.
  62. MELLOR A, HARVEY RD, POBERESKIN LH, SNEYD JR. Cushing's disease treated by trans-sphenoidal selective adenectomy in mid-pregnancy. **Br J Anaesth** 1998; 80: 850–852.
  63. HIETTAK, BARTON JR. Diabetes insipidus associated with craniopharyngioma in pregnancy. **Obstet Gynecol** 1990; 76: 982–984.
  64. KRIPLANI A, BUCKSHEE K, AMMINI AC. Cushing syndrome complicating pregnancy. **Aust NZ J Obstet Gynaecol** 1993; 33: 428–430.
  65. NIEMAN LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. **J Endocrinol Invest** 2003 ; 26: 74–82.
  66. SPIGER M, JUBIZ W, MEIKLE AW, WEST CD, TYLOR FH. Single-dose metyrapone test: review of a four-year experience. **Arch InternMed** 1975; 135: 698–700.
  67. BAKALOV VK, VANDERHOOF VH, BONDY CA, NELSON LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. **Hum Reprod** 2002; 17: 2096–2100.
  68. KAUPPILA A, HARTIKAINEN AL, REINILA M. Adrenal response to synthetic adrenocorticotrophic hormone during pregnancy and after delivery, with special reference to pre-eclamptic and hypertensive pregnancy. **Scand J Clin Lab Invest** 1973; 31: 179–185.
  69. ZUKER N, BISSESSOR M, KORBER M, CONRADS M, MARGOLIS J, MASSEL P, OMAR MA. Acute hypoglycaemic coma—a rare, potentially lethal form of early onset Sheehan syndrome. **Aust NZ J Obstet Gynaecol** 1995; 35: 318–320.
  70. NORMINGTON EA, DAVIES D. Hypertension and oedema complicating pregnancy in Addison's disease. **Br Med J** 1972 ; 2: 148–149.
  71. SIMCOCK MJ. Addison's disease in pregnancy. **Med J Aust** 1966; 1: 219–220.
  72. O'SHAUGHNESSY RW, HACKETT KJ. Maternal Addison's disease and fetal growth retardation. A case report. **J Reprod Med** 1984; 29: 752–756.
  73. SIDHU RK, HAWKINS DF. Prescribing in pregnancy. Corticosteroids. **Clin Obstet Gynaecol** 1981; 8: 383–404.
  74. OPPENHEIMER EH. Lesions in the adrenals of an infant following maternal corticosteroid therapy. **Bull Johns Hopkins Hosp** 1964; 114: 146–151.
  75. MCFARLANE CH, TRUELOVE LH. Addison's disease in pregnancy. **J Obstet Gynaecol Br Emp** 1957 ; 64: 891–897.
  76. SAS AM, MEYNAAR IA, LAVEN JS, BAKKER SL, FEELDERS RA. Irreversible coma following hypoglycemia in Sheehan syndrome with adrenocortical insufficiency. **Ned Tijdschr Geneesk** 2003; 147: 1650–1653.
  77. SIDHU RK, HAWKINS DF Prescribing in pregnancy. Corticosteroids. 1981 **Clin Obstet Gynaecol** 8:383–404
  78. MALCHOFF CD, CAREY RM Adrenal insufficiency. **Curr Ther Endocrinol Metab** 1997 6:142–147

Conflito de interesses: não há.

Endereço:  
Alameda Augusto Stelfeld, 1908  
CEP 80730-150

Revisão encomendada em 02-2007  
Recebida em 20-07-2007  
Revisada em 24-07-2007 – 31-07-2007  
Aceita em 02-08-2007

# ARTIGO DE REVISÃO

## TRATAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE E MANEJO DAS LESÕES METASTÁTICAS E RECORRENTES *TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA AND MANAGEMENT OF RECURRENT AND DISTANT METASTASES*

RICARDO RIBEIRO GAMA<sup>1</sup>  
TIAGO VINICIUS SAKUMOTO<sup>2</sup>  
VITOR TEIXEIRA LIUTTI<sup>2</sup>  
VIVIAN LÚCIA RODRIGUES TELES<sup>2</sup>

Descritores: Carcinomas Diferenciados da Tireóide, Radioiodo, Tireoglobulina Sérica  
Keywords: Differentiated Thyroid Carcinoma, Radioiodine, Serum Thyroglobulin

### Resumo

Os carcinomas diferenciados da tireóide (CDT) são responsáveis por cerca de 90% dos tumores malignos da tireóide. Apresentam excelente prognóstico e são acompanhados de baixa taxa de mortalidade. O tratamento do CDT é cirúrgico e radioiodoterápico. Sua incidência tem crescido entre as mulheres na última década. Neste artigo é feita uma revisão da literatura sobre CDT, enfocando atualidades no tratamento e no seguimento de pacientes portadores de CDT e de suas lesões metastáticas. São discutidas terapias moleculares promissoras, ainda em estudo, na tentativa de reverter o curso fatal de uma pequena porcentagem de carcinomas diferenciados de tireóide. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 754-763.**

### Abstract

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is responsible for almost 90% of malignant thyroid tumors. It usually presents a favorable prognosis and a low mortality rate. It is conducted by surgical treatment followed by radioactive iodine treatment. The incidence of DTC is rapidly increasing especially between women. This article reviews DTC with especial attention to its treatment and the conduction of metastases and patients follow-up. New therapeutic molecular approaches are also discussed but they are not available for clinical use. It is expected that one day one of these drugs can change the fatal course that accompany a little percentage of DTC. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 754-763.**

### INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide é a neoplasia maligna mais frequente da cabeça e pescoço<sup>1,2,3</sup>. Esta patologia é responsável por aproximadamente 1% dos novos casos de doença maligna<sup>1,2,4</sup>. No Brasil, ocorrem 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano<sup>1,4</sup>.

Apesar de ser caracterizado como um dos tumores malignos cuja incidência mais cresce, duplicando nos últimos anos, a mortalidade em decorrência desta neoplasia permanece inalterada<sup>3,4,6</sup>.

Cerca de 90% dos tumores malignos da tireóide são carcinomas diferenciados, que compreendem o carcinoma papilífero e os carcinomas foliculares oxifílico e não-oxifílico<sup>2,4</sup>. Carcinoma medular, carcinoma anaplásico, linfomas e tumores metastáticos perfazem os demais 10%<sup>4,5,6,7</sup>.

Os carcinomas bem diferenciados apresentam crescimento lento (indolentes), baixa agressividade e prognóstico

muito favorável, com taxas de sobrevida em 10 anos para carcinoma papilífero que chegam a 99%<sup>4, 7,8</sup>.

O carcinoma papilífero, que representa 80% dos casos, é o tumor de prognóstico mais favorável<sup>1,10,11</sup>. Recentemente, têm sido descritos subtipos histológicos diversos do carcinoma papilífero, que cursam com comportamento mais agressivo, além de tumores pouco diferenciados como o carcinoma de células altas, de células colunares, de células claras e o carcinoma esclerosante difuso<sup>4,8,10,11,19</sup>. A multicentricidade tumoral aparece em 20 a 80% dos casos, sendo bilateral em cerca de um terço deles<sup>1,2,18,19,22</sup>. A incidência de metástases ganglionares, em especial nos linfonodos da cadeia central do pescoço, é alta: cerca de 50%; embora este fator não pareça oferecer impacto no prognóstico<sup>3,12,13</sup>. Metástases à distância ocorrem em 2% a 14% dos casos ao diagnóstico, sendo disseminações para os pulmões e os ossos as mais comuns<sup>1,2,5,32</sup>.

O carcinoma folicular corresponde de 10 a 15% de todas as neoplasias da tireóide, tendo a incidência aumentada nas áreas de deficiência de iodo ou bócio endêmico<sup>1,2,4,11,12,16,17</sup>. Invasões vascular ou da cápsula distinguem o carcinoma folicular do adenoma folicular<sup>1,4,8,24,27</sup>. O carcinoma de células de Hürtle é a variante mais agressiva do carcinoma folicular<sup>4,2,6</sup>. A disseminação se faz, preferencialmente, por via hematogênica, com metástases para ossos, pulmões, fígado e cérebro<sup>24,27,29,34</sup>. Comparados a pacientes com carcinoma papilífero, os pacientes com carcinoma folicular apresentam ao diagnóstico, idade e estágio clínico mais avançados<sup>1,4,10,12,14,19,24,27</sup>.

Idade acima de 45 anos, presença de doença metastática, invasão extra-tireoidiana e dimensão tumoral (maior ou menor que 4cm), são os principais critérios que estratificam os pacientes em grupos de risco: baixo, intermediário e alto<sup>4,5,6,7,9,10,11,12</sup>. Os pacientes do grupo de baixo risco, geralmente são do sexo feminino, com ausência de história familiar de câncer da tireóide ou irradiação cervical, presença de tumores papilíferos menores de 2 cm de diâmetro, unifocais, distante da cápsula glandular e sem linfonodos comprometidos ou metástases à distância<sup>4,6,7,12,13,14,15</sup>. Logo, pacientes do sexo masculino com idade acima de 45 anos, podem apresentar pior evolução, mesmo nos casos em que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) revele tumor papilífero clássico<sup>4,6,17,24,27</sup>. Caso outros fatores como: presença de extensão tumoral extra-tireoidiana e / ou de metástases à distância também estejam presentes, estes pacientes são alocados no grupo de alto risco para recidiva loco-regional, metástases ou óbito<sup>4,5,6,7,8,10,11,12</sup>.

Os carcinomas diferenciados da tireóide (CDT) são raros em crianças e adolescentes, apresentando aumento da incidência com a idade. A idade média ao diagnóstico é

<sup>1</sup>Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

de 45 a 50 anos, sendo duas a quatro vezes mais freqüente nas mulheres. Recentemente, vê-se aumento na incidência de carcinomas papilíferos entre mulheres mais jovens (25-40 anos)<sup>4,2,4,6,19,20,21,34</sup>.

A deficiência de iodo, como fator ambiental, tem importante papel na patogênese destes tumores<sup>4,5,11,34</sup>. A radioterapia externa na infância e adolescência, exposição à radiação ionizante e doença tireoidiana pré-existente são fatores de risco para o câncer de tireóide<sup>4,24,57</sup>. Além disso, a existência de duas síndromes familiares incomuns, Síndrome de *Gardner* e Doença de *Cowden*, que incluem o carcinoma de tireóide entre suas manifestações e os carcinomas de tireóide familiares não medulares, confirmam a influência de fatores genéticos na patogênese do carcinoma de tireóide<sup>1,2,3,4</sup>.

Clinicamente, o tumor apresenta-se como um nódulo tireoidiano único, palpável, de consistência firme ou como um nódulo parte de um bócio multinodular<sup>4,5,6,12,13,14,15,24</sup>. Em alguns casos, pode vir acompanhado de sintomas como: dor cervical, disfonia, dispnéia e disfagia<sup>1,2,6,8</sup>. Com o advento da realização de exames ultrassonográficos de rotina, o diagnóstico de nódulos não palpáveis (incidentalomas) vem aumentando, acarretando o aparecimento cada vez mais freqüente dos microcarcinomas, que são nódulos impalpáveis menores que 1cm<sup>4,6</sup>.

A detecção precoce é um dos principais fatores para que seja possível a cura<sup>8,10,14,15,19</sup>. A ultrassonografia (US) fornece algumas características que podem sugerir malignidade como presença de margens irregulares, microcalcificações ou vascularização intra-nódulo aumentada<sup>1,2,4,6,7,8</sup>. Logo, via de regra, a biópsia de microcarcinomas só está indicada na presença de uma ou mais características ultrassonográficas de malignidade. Os nódulos maiores de 1cm, independente das características ao ultrassom são, via de regra, sempre biopsiados. Dosagem de hormônios tireoidianos, hormônio tireoestimulante (TSH) e anticorpos específicos para tireóide é solicitada de rotina, mas estes não fazem o diagnóstico de tumor e sim, de função tireoidiana<sup>4,6,24</sup>. No passado, nódulo tireoidiano com anticorpo positivo, associado a níveis séricos elevados de TSH, levava à pressuposição de doença benigna. Atualmente, tem sido descrito, com espanto, a associação dos níveis elevados do TSH e cerca de 30% de chance de diagnóstico de malignidade<sup>109</sup>. Portanto, é mandatório o uso da PAAF, mesmo em pacientes hipotiroideos, portadores de doença auto-imune, com nódulo tireoidiano.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) caracteriza-se como um exame complementar essencial para a definição da etiologia do nódulo<sup>4,8,24,10,12,15,24,34,41</sup>. Quando orientada por ultrassonografia, apresenta maior acurácia diagnóstica<sup>4,6,10,34</sup>. Linfonodos cervicais podem ser avaliados por US e, caso suspeitos, devidamente puncionados. Quatro são os diagnósticos possíveis à PAAF: benigno (bócio colóide), maligno, tumor folicular, inconclusivo<sup>4,10,13,14,15,24,27</sup>. Mediante tumor folicular, a conduta é sempre cirúrgica já que para diferenciar um adenoma folicular de um carcinoma folicular é indispensável o exame histológico do tumor, a procura de sinais de malignidade como invasão de cápsula ou invasão vascular<sup>21,24</sup>.

Os carcinomas diferenciados estão entre os tumores malignos com a mais elevada taxa de cura. A excisão cirúrgica do tumor representa o tratamento primário. A tireoidectomia total, seguida de ablação actínica com I<sup>131</sup>, é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes<sup>10,14,18</sup>. A sobrevida em 10 anos está entre 96 e 100% para pacientes de baixo-risco e varia de 47% a 94% nos de alto-risco<sup>7,10,14,17</sup>. Após o tratamento inicial, os pacientes são mantidos com terapia supressiva do TSH, às custas de hormônio tireoidiano<sup>1,2,10,13,15,34</sup>.

Aproximadamente 80% dos pacientes são curados com o tratamento inicial. Cinquenta e três por cento apresentarão recorrência ganglionar, 28% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância<sup>18,20,24,27</sup>. A taxa

de óbito chega aos 8%<sup>6,8,12,13,15,17,27</sup>. A chance de recorrência é maior nos primeiros cinco anos após o diagnóstico<sup>1,10,34</sup>. Taxas elevadas de tireoglobulina no seguimento dos pacientes indicam recorrência da doença<sup>9</sup>.

Os indicadores prognósticos mais comumente associados à recorrência da doença, metástases e morte incluem a idade acima de 45 anos, o subtipo histológico, a extensão do tumor ao diagnóstico e a presença de metástase à distância<sup>4,13,19,24,27,30,31,32,34</sup>.

O tamanho do tumor e a extensão da doença como fatores preditivos são pontos convergentes para a maioria dos autores, principalmente em se tratando de infiltração local ou metástases à distância<sup>10</sup>. *Tumor Nodes Metastasis* (TNM) preconizado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) consiste em um importante e reconhecido método de estadiamento oncológico, baseado na extensão tumoral, acometimento linfonodal e presença de metástases à distância<sup>7,10</sup>. O TNM apresenta ampla abrangência das variáveis implicadas no prognóstico do CDT, mantendo uma íntima correlação com a evolução da doença. Embora sujeito a falhas, essa classificação é a forma de estadiamento mundialmente recomendada<sup>11</sup>.

Esta revisão objetiva compilar o tratamento do CDT, bem como a conduta com recidivas e metástases, através de revisão na literatura de artigos científicos recentes, disponíveis na MEDLINE.

## ABORDAGEM CIRÚRGICA

### Tireoidectomia total

A indicação de tireoidectomia total nos CDT se baseia na multicentricidade freqüente destes tipos histológicos (que aparece em ambos os lobos tireoidianos em até 85% dos pacientes), na eficiência do tratamento com I<sup>131</sup> pós-cirúrgico e na confiabilidade da dosagem de tireoglobulina em prever recorrências no seguimento dos pacientes<sup>10,34,27</sup>. Embora esta abordagem terapêutica proporcione sobrevida em 10 anos que atinge 93% a 98% e 85% a 92% dos carcinomas papilífero e folicular, respectivamente, o índice de recorrências é relativamente elevado<sup>5,8,28,31,32,37</sup>.

A tireoidectomia total é o procedimento preferido para pacientes de alto risco: nos com nódulos maiores que 2-4 cm; nos com acometimento de ambos os lobos tireoidianos; nos casos de extensão tumoral além da cápsula tireoidiana; na evidência de acometimento ganglionar cervical ou à distância; nos acima dos 45 anos de idade e naqueles com história pregressa de exposição à irradiação ionizante<sup>8,10,34</sup>.

Nos casos de carcinoma folicular, com muita freqüência, o diagnóstico é pós-operatório, sendo o paciente submetido à nova intervenção para complementação da tireoidectomia, quando a mesma foi inicialmente parcial. A reoperação deve ser realizada o mais breve possível, para que o índice de complicações não seja elevado<sup>11</sup>.

Apesar de vários estudos mostrarem baixa taxa de recidivas e melhor sobrevida com esse tratamento, alguns cirurgiões e oncologistas defendem uma conduta menos agressiva, como a loboistmectomia; principalmente em pacientes de baixo risco, nos quais não foram demonstradas vantagens com a tireoidectomia total<sup>12,13</sup>.

De qualquer forma, enquanto ensaios de tireoglobulina mais sensíveis ou outros marcadores de seguimento não forem padronizados para maior confiabilidade, a tireoidectomia total continua sendo indicada para a maior parte dos pacientes, pois oferece melhor seguimento no pós-operatório<sup>6,10,12,14,21,26,29,33,34</sup>.

### Abordagem Linfonodal

As cadeias linfáticas de risco (níveis cervicais II, III, IV e VI) devem ser cuidadosamente inspecionadas na cirurgia e se algum gânglio suspeito é encontrado, o mesmo é ressecado

e submetido à biópsia de congelação. Caso seja positivo para doença metastática, realiza-se o esvaziamento cervical que pode ser o mais seletivo e conservador possível. Se o nódulo é do nível VI, o esvaziamento do compartimento central é suficiente. Se o linfonodo é da cadeia jugular, todos os níveis citados acima devem ser tratados, incluindo o nível V ou cadeia cervical posterior<sup>6,10,41,45,55</sup>.

Não existe consenso em relação aos casos em que não se detectam adenopatias no pré ou no intra-operatório. Em carcinomas papilares, a existência de metástases ganglionares cervicais é freqüente, de modo que se recomenda a realização de ultrassonografia pré-operatória para a sua pesquisa e palpação do compartimento central no trans-operatório<sup>30</sup>. Já nos pacientes com carcinoma folicular essa ocorrência é menor, exceto nas formas pouco diferenciadas<sup>5,6,7,10,12,16,18</sup>.

Recomenda-se o esvaziamento ganglionar do compartimento central (nível VI), de rotina, nos doentes com carcinoma papilar da tireóide, com metástases detectadas no pré ou no trans-operatório<sup>29,31</sup>. A metastização para estes gânglios é freqüente e a sua detecção clínica muitas vezes difícil<sup>27,28,29,31,32</sup>. Caso seja necessária a reintervenção cirúrgica, as complicações são mais freqüentes, em decorrência de fibrose local, aumentando os índices de hipoparatiroidismo ou lesão do nervo laríngeo recorrente<sup>2,5,6,7,10,16,18</sup>. Quando há metástases ganglionares nas cadeias jugulo-carotídeas, deve ser realizada linfadenectomia cervical radical modificada poupando a veia jugular interna, o músculo esternocleidomastóideo e o nervo espinhal<sup>6,16</sup>. Durante a intervenção, deve-se proceder à palpação das cadeias jugulo-carotídeas e se houver gânglios palpáveis deve ser efetuado o esvaziamento ganglionar correspondente<sup>6,7,16</sup>.

### Tireoidectomia parcial

A tireoidectomia parcial é indicada principalmente baseando-se no baixo risco de grande parte dos pacientes, particularmente aqueles que possuem microcarcinomas (tumores menores de 1 cm de diâmetro), intralobares e unifocais, ou carcinomas de tireóide acidentalmente encontrados em cirurgia de doenças tireoidianas benignas e naqueles com menos de 45 anos de idade, portadores de tumores menores que 2 cm, intra-capsulares. Estes pacientes poderiam ser submetidos apenas a uma lobectomia com istmectomia e prescindir da radioiodoterapia pós-operatória<sup>19,20,21,22,23</sup>.

Grandes estudos têm mostrado altas taxas de sobrevivência a longo prazo em pacientes de baixo risco, independente da extensão da tireoidectomia realizada. Além disso, cirurgias menos extensas e invasivas diminuem os riscos de hipoparatiroidismo e de lesão de nervo laríngeo recorrente, além de outras complicações da tireoidectomia total<sup>24,25,26,27</sup>. Cerca de 60 a 70% dos pacientes lobectomizados, mantêm função tireoidiana adequada no pós-operatório não necessitando de terapia de reposição hormonal<sup>17,18,21</sup>.

### RADIOIODOTERAPIA

A radioiodoterapia consiste na administração oral de um isótopo radioativo do iodo (sódio <sup>131</sup>I-iodo), com fins terapêuticos. É baseada na capacidade que este isótopo tem de causar dano celular (ablação) devido à emissão de radiações β de alta energia<sup>28</sup>. É uma técnica muito utilizada após tireoidectomia total e tem por finalidade, destruir resíduos microscópicos do leito tireoidiano e/ou lesões metastáticas, graças à capacidade que as células tumorais mantêm de captar o iodo<sup>29</sup>. Além de ser um método terapêutico, facilita o seguimento por meio de mensurações da tireoglobulina (Tg), produzida por células do carcinoma diferenciado, além de aumentar a especificidade da pesquisa de corpo inteiro (PCI) no diagnóstico de recorrência e metástases, uma vez que destrói o leito tireoidiano remanescente da cirurgia que captaria boa parte do <sup>131</sup>I<sup>29,48,54,57,65</sup>.

A efetividade do radioiodo (<sup>131</sup>I) depende da quantidade de tecido tireoidiano presente<sup>30,31</sup>. A radioiodoterapia é uma terapêutica muito utilizada no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide, uma vez que somente estes tipos histológicos concentram o iodo radioativo em considerável grau em decorrência da atividade do sistema de co-transporte sódio-iodo (NIS)<sup>28,62,65</sup>. Por apresentar diminuição na expressão do transportador sódio-iodo e da peroxidase, as células de carcinoma diferenciado de tireóide apresentam reduzida atividade de captação de iodo, se comparadas às células normais, em uma proporção de 1:100 até 1:1000<sup>62</sup>. A captação de iodo pelas células tumorais, diminui com a progressão da idade e da doença<sup>62,65</sup>. Além deste fato, as células cancerosas apresentam também menor retenção de iodo que as células normais, isto porque há uma menor capacidade de organificação do iodo e síntese hormonal<sup>62</sup>.

Devido a estes fatores e o de que quanto maior o nível de TSH sérico maior a captação de iodo pelas células foliculares, realizam-se algumas medidas que visam a aumentar os níveis de TSH para a realização da radioiodoterapia com dose ablativa (30mCi) ou com dose terapêutica (acima de 100mCi) no paciente tireoidectomizado total, seguida da pesquisa de corpo inteiro (PCI), cerca de sete dias após a dose de tratamento ter sido fornecida<sup>39,44</sup>. A suspensão do uso da levotiroxina, ou de medicamentos que contêm iodo (amiodarona, iodeto de potássio) e uma dieta pobre em iodo, são suficientes para elevar o TSH endógeno, deixando-o acima de 30 mU/l<sup>62,65</sup>. É importante dosar tireoglobulina e anticorpo anti-tireoglobulina previamente ao tratamento com iodo<sup>49,51,54</sup>. Por aumentar a retenção celular de <sup>131</sup>I, principalmente em células tumorais de carcinoma diferenciado de tireóide, o carbonato de lítio pode ser usado na dose de 300mg a cada 8 horas na semana anterior à radioiodoterapia<sup>62</sup>.

A retirada da levotiroxina com indução de hipotireoidismo pode, freqüentemente, levar a condições clínicas adversas como isquemia coronariana, quadros demenciais ou até sintomas compressivos em casos de metástases ósseas, uma vez que esta condição estimula o crescimento tumoral<sup>45,46</sup>. Como estes sintomas muitas vezes são pouco tolerados pelo paciente, pode-se usar T3 (triiodotironina) como reposição hormonal, uma vez que este é retirado duas semanas antes da radioiodoterapia (apresenta meia vida plasmática curta), gerando um menor período de hipotireoidismo<sup>37,65</sup>. No entanto, a retirada por 3 semanas da levotiroxina, é suficiente para elevar o TSH acima de 30mU/l, gerando transtornos menores para o paciente<sup>39,60,65,102</sup>. Recentes estudos multicêntricos e randomizados mostraram que a administração de TSH recombinante humano (rhTSH) (0,9 mg intra-muscular 48h e 24h antes da iodoablação), induz a captação de iodo radioativo pelo tecido tireoidiano local e metastático, dispensando a retirada da levotiroxina, com o objetivo de evitar os desagradáveis sintomas do hipotireoidismo induzido<sup>4,47,48,65</sup>. Mesmo assim, o recomendado para iodoterapia pós-operatória é a indução do hipotireoidismo natural, ficando reservado o uso do rhTSH para pacientes que não suportariam os efeitos de um hipotireoidismo agudo como nos cardiopatas e depressivos<sup>42,43,44</sup>.

A pré-dose de <sup>131</sup>I, objetiva evidenciar a quantidade de tecido tireoidiano remanescente e permite, junto com dados clínicos e anatomopatológicos, calcular a dose de iodo radioativo necessária para a ablação do tecido tireóideo restante<sup>28,33</sup>. Alternativamente, dose empírica de <sup>131</sup>I pode ser utilizada, já que 75-100% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total apresentam remanescentes cervicais<sup>7,8,34,35,36,37</sup>. A dose de <sup>131</sup>I administrada para a PCI pré-dose ou com fins diagnósticos pode interferir negativamente na captação tumoral da dose radioiodoterápica, fenômeno este chamado de *thyroid stunning*, que é diretamente proporcional a dose de iodo usada na PCI pré-dose<sup>28,46</sup>. Este é um tema muito debatido entre especialistas, pois uns defendem que a PCI diagnóstica é essencial para

a atitude terapêutica e outros acreditam que, além do efeito indesejável do *stunning*, este procedimento implica em custos significativos sem alterar a conduta na maioria das vezes<sup>46,58</sup>. O *thyroid stunning* pode ser reduzido com a utilização de <sup>123</sup>I ou pequenas doses de <sup>131</sup>I (2 a 3 mCi) para realização da PCI pré-dose<sup>28,46,59,97</sup>.

Grande diversidade é encontrada na literatura a respeito da dose utilizada para tratamento do tecido tireoidiano remanescente, variando de 30 mCi (dose ablativa) à 100-150 mCi de <sup>131</sup>I (dose terapêutica). Pela dificuldade em se realizar estudos randomizados prospectivos, não há consenso a respeito da dose de <sup>131</sup>I em se empregar atualmente, variando de acordo com fatores prognósticos clínicos e cirúrgicos ou da PCI pré-dose<sup>27,38,62</sup>. A realização de PCI após dose terapêutica de iodo é fundamental para detecção da efetividade de captação cervical e para rastrear lesões metastáticas que necessitariam de doses adicionais de tratamento. Na dependência do local, quantidade e do tamanho da(s) metástase(s), esta dose pode variar de 150-300mCi. A presença de grande massa locorreional ou de captação de radioiodo maior que 5% a 10% após a tireoidectomia total, faz reconsiderar uma nova cirurgia para retirada do tecido remanescente<sup>44,47,48,56</sup>.

É controverso o emprego da radioiodoterapia em pacientes de baixo risco, pois de acordo com alguns estudos, esta terapêutica além de expor os pacientes aos riscos da irradiação, não mostra melhora em termos de sobrevida<sup>34,53,65</sup>. Apesar deste fato, muitos especialistas realizam dose ablativa (30mCi) nestes pacientes, com o intuito de facilitar o seguimento, através da dosagem de tireoglobulina, tornando-a mais fidedigna<sup>52</sup>.

Dose efetiva na radioiodoterapia é aquela em que há concentração de 0,5% da dose administrada por grama de tecido tumoral com meia-vida efetiva de, ao menos, quatro dias<sup>51</sup>.

Na maioria das instituições, o tratamento empregado é baseado em doses fixas de <sup>131</sup>I estipuladas de forma empírica de acordo com o local acometido, conforme o preconizado por *Beierwaltes* na Universidade de Michigan: 100-150 mCi para remanescentes tireoidianos, 150-175 mCi para linfonodos, 175-200 mCi para metástases pulmonares e 200-300 mCi para metástases ósseas<sup>54,62,63</sup>.

No tratamento das metástases, antes de se empregar a radioiodoterapia, deve-se realizar exames de imagem como ultrassonografia cervical, radiografia ou tomografia de tórax para descartar a presença de macrometástases, pois o tratamento ideal destas é cirúrgico com raro sucesso na radioiodoterapia<sup>57,58</sup>. Tireoglobulina (Tg), com terapêutica supressiva, <1ng/ml, com ultrassonografia cervical negativa em paciente de baixo risco, a conduta deve ser de observação sem o uso de PCI. Caso a Tg seja maior que 10ng/ml em hipotireoidismo ou 5 ng/ml com TSH recombinante e com imagem negativa, muitos autores recomendam emprego de dose terapêutica<sup>34,49,50</sup>. Em casos de PCI revelando metástases linfonodais, a linfadenectomia cervical é o tratamento de escolha, sendo a radioiodoterapia indicada para os casos irressecáveis. Metástases ósseas apresentam diversos tipos de tratamento como cirurgia, radioterapia e radioiodoterapia, sendo esta última eficaz em casos de metástase óssea inicial em pacientes jovens e naqueles com reduzido número de metástases<sup>52</sup>. A radioiodoterapia é indicada nos casos de metástases pulmonares difusas, sendo que 50% das metástases pulmonares e ósseas concentram <sup>131</sup>I<sup>49</sup>. Metástases cerebrais são mais bem conduzidas com cirurgia sempre que possível<sup>55</sup>. Ao se empregar tratamento com <sup>131</sup>I, 2/3 dos pacientes apresentam remissão da doença cervical e 1/3 apresenta remissão da doença metastática à distância<sup>61</sup>.

Os efeitos colaterais da radioiodoterapia são raros com doses em torno 100 mCi, mas alguns efeitos relacionados ao aumento da dose são sialoadenite, náusea, vômito, gastrite, perda do paladar, cistite por radiação, conjuntivite, ceratoconjuntivite, e outros efeitos, como diminuição da função testicular<sup>28,55</sup>.

Depressão medular é extremamente rara, mesmo com doses superiores a 300mCi<sup>62</sup>. Quando há dose cumulativa maior que 1Ci, em menos de um ano, existe um risco mínimo de leucemia (cerca de 2%), câncer de bexiga, mama e glândula salivar<sup>28,56</sup>.

Os pacientes que apresentam PCI positiva e têm iodoterapia como tratamento de escolha, recebem ciclos de tratamento até que a Tg se normalize em hipotireoidismo ou a PCI se torne negativa. Pacientes sem remissão com doses de até 600mCi, dificilmente melhoram com doses maiores<sup>49,50</sup>.

Reposição de hormônios tireoidianos em baixas doses é prescrita durante três dias da radioiodoterapia para pacientes cardíacos<sup>28</sup>. Para pacientes sem doença cardíaca, alguns autores preferem reposição de levotiroxina associada à pequena dose de triiodotironina (25 µg) na primeira semana, devido ao risco de instalação de insuficiência adrenal. No entanto, a grande maioria dos estudos relata que a dose da LT4 deve ser igual à dose antes do tratamento com <sup>131</sup>I<sup>1,6,7,16,28</sup>. A dose de levotiroxina deve ser ajustada o suficiente para suprimir o TSH a níveis menores ou iguais a 0,1mU/l<sup>28</sup>. Cerca de 12 meses após, caso não haja manifestação clínica de doença, o TSH pode ser deixado em torno de 0,1-0,5 mU/l. Após cinco anos sem indícios de doença, o TSH pode ser mantido entre 0,5-2mU/l. Em pacientes de baixo risco, logo após a iodoablação, o TSH pode ser mantido em torno de 0,5-2mU/l<sup>4,34,49,102</sup>.

O *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*, analisou 2936 pacientes de 11 instituições norte americanas. O estudo mostrou que pacientes em estágios III e IV da doença tinham menor recorrência do tumor e aumento da taxa de sobrevida, proporcional ao grau de supressão do TSH. Pacientes em estadiamento II não necessitaram de supressão, mas sim, de um TSH baixo para melhor prognóstico. Estadiamento I, de baixo risco, o TSH pode ser mantido em níveis de tratamento, pois este não influenciou na sobrevida dos pacientes, visto a baixa taxa de mortalidade no grupo<sup>109</sup>.

## SEGUIMENTO

O principal objetivo do seguimento dos pacientes com CDT é a detecção precoce de doença recorrente, persistente ou metastática. De modo geral, o monitoramento deve ser realizado através da avaliação clínica, de exames de imagem (PCI, ultrassonografia cervical) e da medida sérica de tireoglobulina (Tg) e anticorpos anti-tireoglobulina. Outros métodos diagnósticos podem ser adicionados, conforme a necessidade do caso (radiografia de tórax, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons – PET/CT)<sup>6,12</sup>.

Após a ablação, os pacientes são acompanhados com níveis de Tg a cada 3 a 6 meses. Níveis elevados TG (>1ng/ml), mediante terapêutica supressora com <sup>131</sup>I sugerem recidiva da doença e indicam uma nova PCI. Mesmo que este exame não demonstre metástases (através da ausência da captação do <sup>131</sup>I), na presença de elevados níveis de Tg, a terapia com <sup>131</sup>I é preconizada por muitos autores<sup>4,28,42</sup>.

## Dosagem da Tireoglobulina Sérica (Tg)

A dosagem de Tg sérica é o melhor parâmetro de acompanhamento existente na atualidade para o CDT. Seu uso é indicado quando se realiza tireoidectomia total seguida de tratamento iodoterápico adjuvante e sua sensibilidade aumenta quando ela é dosada após a retirada da levotiroxina<sup>93</sup>. A sensibilidade da tireoglobulina é 88% e a especificidade 99%<sup>15,18</sup>.

A tireoglobulina é sintetizada somente por células foliculares normais ou neoplásicas. A secreção de tireoglobulina pelas células da tireóide é, em parte, TSH-dependente. Na ausência de tecido tireoidiano normal, a tireoglobulina é um marcador sensível e específico da presença de câncer de tireóide, já que seus níveis devem ser virtualmente indetectáveis em pacientes com ablação total da tireóide. Assim, sua detecção em tais pacientes, significa doença persistente ou



recorrente. É importante avaliar a presença de anticorpos anti-tireoglobulina, que interferem na dosagem, podendo resultar em valores falsamente altos ou baixos<sup>87</sup>.

A medida da Tg tem valor preditivo negativo de 99% quando indetectável e obtida após a retirada de quatro semanas do hormônio tireoidiano. Estes dados sugerem que boa parte dos pacientes, em especial os dos grupos de risco intermediário ou alto, em seguimento por CDT, devam ter medida de Tg sem supressão hormonal para controle de ausência de doença; sendo que esta medida, não deve ser realizada antes de 3-6 meses após o tratamento inicial<sup>88,102</sup>.

Para detecção da recidiva tumoral, utiliza-se, muitas vezes, a medida da Tg em vigência de terapia supressiva com LT4, mais comumente em pacientes de baixo risco. Neste caso, estudos demonstraram que a sensibilidade diagnóstica é de 82%. A sensibilidade da Tg estimulada é em torno de 95%, enquanto que a da Tg em vigência de reposição hormonal é de 50% em pacientes com alto risco. Anticorpos anti-tireoglobulina positivos devem ser monitorados quanto aos níveis destes. Naqueles com doença tireoidiana auto-imune prévia, os anticorpos podem levar mais de três anos para desaparecer. Importante acompanhar se existe aumento progressivo dos mesmos, o que pode sugerir doença. Enquanto a queda lenta e gradual, ou a persistência por anos sem ascensão de valor não deve ser motivo de preocupação<sup>36,37,49,50,51,52,57</sup>.

Existe controvérsia na literatura sobre quais seriam os níveis de Tg estimulada indicativos da presença de tumor. Esses valores variam desde qualquer valor de Tg detectável até 3 ng/ml como linha de corte para recorrência tumoral<sup>16,90,91</sup>. Cerca de 68% dos pacientes que apresentam níveis entre 1-10 ng/ml de Tg no primeiro ano de seguimento, terão estes níveis normalizados em 2-3 anos. Isso ocorre porque o tratamento com iodo pode resultar em um lento processo de morte celular e atrofia do tecido residual, não representando, necessariamente, doença recorrente ou persistente. Por outro lado, o achado de níveis de Tg em elevação é preditor de doença, bem como a elevação constante dos anticorpos anti-tireoglobulina, devendo ser devidamente investigados<sup>92</sup>.

Tem sido sugerido para seguimento do câncer de tireóide, amplificação do mRNA de Tg, porém os resultados têm sido conflitantes, não parecendo até o momento este exame ser superior aos métodos sensíveis de detecção da Tg. A aplicabilidade clínica do teste de mRNA de Tg só será possível após padronização de técnica capaz de detectar a amplificação específica da não específica (transcrição ilegítima). Lembrar sempre da presença do anticorpo anti-Tg presente em alta porcentagem nos tumores de tireóide, o que limita utilização da Tg sérica como marcador tumoral<sup>4,110</sup>.

### **Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) e Outros Métodos de Imagem**

APCI é realizada para detectar restos tireoidianos após a cirurgia, bem como tecido metastático. Os resultados do PCI dependem da habilidade do tecido neoplásico em captar I<sup>131</sup> na presença de concentrações elevadas de TSH e também do tamanho das metástases. Normalmente, a PCI é feita juntamente com a medida da Tg, uma vez que estudos mostram até 25% de resultados falso-negativos com o uso da PCI isolada<sup>94</sup>.

Recomenda-se realizar nova PCI de 6 a 12 meses após a ablação tireoidiana inicial. Se esta PCI for negativa, o paciente tem 90% de chance de uma sobrevida livre de doença por 10 anos, enquanto que duas PCI consecutivas negativas têm valor preditivo de 95%. Novas pesquisas, após os primeiros 6 a 12 meses, são recomendadas apenas quando se suspeita de recorrência, baseado nos valores de tireoglobulina, em especial, a estimulada<sup>34,35,95</sup>. Este seguimento tão importante está evidentemente prejudicado nas tireoidectomias parciais, quando a dosagem de tireoglobulina não é confiável<sup>95</sup>.

Níveis elevados de Tg em geral são bem correlacionados

com os resultados da PCI; no entanto, em torno de 10-20% dos pacientes apresentam Tg detectável sem outra evidência de doença, inclusive com PCI negativa<sup>49</sup>. Este achado é devido ao fato de que as metástases podem manter a capacidade de produzir Tg, mas tendem a perder, com o tempo, a capacidade de concentrar iodo (indiferenciação)<sup>50,101,106</sup>. Por vezes, focos metastáticos muito pequenos, tais como micrometástases ganglionares, podem não concentrar iodo. Por isso, muitos autores orientam associar ultrassom cervical com *doppler* à dosagem de Tg. Nos casos de Tg positiva e PCI negativa, a administração de doses terapêuticas de <sup>131</sup>I, aumenta a sensibilidade de detecção dos focos neoplásicos fazendo com que 60-80% dos pacientes, apresentem captação de iodo fora do leito tireoidiano e 42-75% apareçam com captação cervical ou mediastinal. Ainda que não existam evidências conclusivas de que doses terapêuticas do <sup>131</sup>I em pacientes com Tg positiva e PCI negativa alterem a sobrevida dos pacientes, é consenso na literatura de que esta modalidade terapêutica pode reduzir as recorrências, uma vez que detecta micrometástases precocemente, permitindo seu tratamento antes mesmo que se tornem radiologicamente positivos<sup>30,31,34,35,36,38,41,45,47,48,101,104,106</sup>.

Alguns autores são contrários à terapêutica com doses elevadas de iodo em pacientes com PCI negativa. As razões para esta conduta seriam: tumores que não apresentaram captação inicial ao diagnóstico podem ter capacidade muito pequena para reter iodo, podendo não atingir o benefício terapêutico (mais comum em pacientes com mais de 40 anos e em tumores de células de Hurtle); além da existência de pouca evidência de que reduções parciais nos níveis de Tg possam melhorar a sobrevida dos pacientes<sup>20,49</sup>. Sabe-se também, que pacientes com macrometástases não iodocaptantes têm pior prognóstico e respondem muito pouco a doses de <sup>131</sup>I, mesmo quando elevadas. O ácido retinóico pré-PCI, pode ser utilizado com o intuito de desdiferenciar metástases e possibilitar sua captação pela PCI. A *European Thyroid Cancer Taskforce* orienta a realização de outros exames como cintilografia com tecnécio, cintilografia com tálio, tomografia, ressonância ou PET-CT na tentativa de detectar metástases antes da administração de doses empíricas de <sup>131</sup>I. Cerca de 25-50% dos pacientes iodo negativos positivam com um ou mais destes exames<sup>20,49,50,52,58,94,100,101,102</sup>.

Dentre esses, é importante destacar a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax. O pulmão é um dos sítios mais comuns de metástases do CDT, sendo que a taxa de metástases pulmonares varia de 2 a 20%. As metástases pulmonares são mais freqüentemente encontradas em pacientes com carcinoma papilífero, normalmente na forma de micronódulos, indetectáveis pela resolução da radiografia de tórax, sendo que este exame pode ser normal em 50% desses pacientes. Estudos que avaliam o papel da tomografia computadorizada de tórax nos pacientes com metástases de CDT mostram capacidade de detecção de nódulos periféricos de até 3mm de diâmetro e centrais de até 6mm, sendo que a tomografia de alta resolução é melhor na identificação de metástases intersticiais difusas. Este método de imagem pode ser especialmente útil naqueles pacientes com Tg elevada e PCI normal<sup>98,99,100,101,102</sup>.

Estudos mostram que a captação na cintilografia com tálio correlaciona-se com a agressividade biológica do tumor, porém sua sensibilidade é muito baixa (45%), somente justificando seu uso em pacientes que apresentam PCI negativa. A sensibilidade da cintilografia com tecnécio é muito maior, se comparada ao exame com tálio (100% para metástases ósseas, 94% para metástases pulmonares e 81% para recorrências locais ou linfonodos cervicais), porém ele não identifica metástases pulmonares difusas ou menores que 1cm<sup>48</sup>.

À medida que o tumor se indiferencia, maior é a chance de ser detectado pelo PET, devido à intensa atividade glicolítica tumoral<sup>103</sup>. A sensibilidade do PET pode chegar a 90%. Exis-

tem autores que preconizam a realização do PET de maneira precoce, em conjunto com PCI e dosagem de Tg. A justificativa para este fato seria de que no mesmo paciente pode haver restos tumorais diferenciados, que apareceriam na PCI e restos tumorais indiferenciados que só apareceriam em outros exames como PET<sup>103,105</sup>. *Stokkel et al* acreditam que o papel do PET em pacientes com Tg positiva e iodo negativos já está estabelecido e orientam<sup>107</sup>:

- 1 - Nos casos de Tg estimulada menor que 10, não realizar PET-CT devido à baixa sensibilidade e alto índice de falso-positivo;
- 2 - Quando Tg entre 10 e 100, fazer PET após estímulo do TSH (>20) com retirada prévia da levotiroxina, o que parece aumentar a sensibilidade do método;
- 3 - Quando Tg >100, realizar PET sem obrigatoriamente estimular previamente o TSH, pois, a sensibilidade do método é alta, nos casos de Tg muito elevada.

### Ultrassonografia da Região Cervical

Ultrassom do leito cervical e dos compartimentos linfonodais do pescoço é muito útil na localização de eventuais metástases e recorrências, devendo ser incluído na rotina de pacientes com carcinoma papilífero, pacientes com invasão extratireoideiana ou locoregional do tumor, nos submetidos à loboistmectomia e naqueles com linfonodos palpáveis<sup>37,96</sup>.

Inicialmente, o seguimento dos pacientes de baixo risco deve ser feito através da realização de ultrassonografia cervical juntamente com a determinação da tireoglobulina sérica após estímulo com TSH, com sensibilidade de 96,2% e valor preditivo negativo de 99,5%. *Pacini* sugere esta estratégia, descrevendo essa combinação de exames como sendo superior para o diagnóstico de doença recorrente quando comparada aos resultados obtidos com a realização da PCI<sup>91</sup>. Em um estudo em pacientes de baixo risco com carcinoma papilar da tireóide, *Torlontano e cols.* estabeleceram sensibilidade e especificidade de 100% para ultrassonografia cervical com biópsia aspirativa ganglionar associada à dosagem da Tg sérica, sendo que a positividade ao ultrassom precedeu a positividade à PCI em todos os casos<sup>87</sup>.

Nos pacientes de risco intermediário e alto risco a associação de Tg estimulada com ultrassom cervical é mandatória<sup>98</sup>.

## O FUTURO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREÓIDE - NOVAS TERAPIAS EM ESTUDO

### Gene-ras

O gene-ras esta envolvido na gênese tumoral tireoideiana, portanto tem sido alvo de estudos para terapia gênica. Pode sofrer mutações ou ter seus receptores ativados, levando ao aumento da expressão das proteínas Ras<sup>3,58</sup>. Estudos têm investido, em drogas, como as moléculas *antisense*, compostos de até 25 oligonucleotídeos, que se ligam ao mRNA, bloqueando sua expressão e inibindo a síntese de proteínas. Este tipo de droga tem melhor ação em tumores sólidos e a sua combinação, com outras drogas, ainda em experimentação, diminui a viabilidade de células tireoideanas *in vitro*<sup>3,59</sup>.

O fenilacetato é uma droga antineoplásica derivada do metabolismo da fenilalanina que afeta o RAS através do processamento pos-translacional. Age por inibição do crescimento celular, relacionado ou não ao TSH em células tireoideanas<sup>3</sup>. Esta droga promove a captação de iodo e secreção de tiroglobulina; diminui a secreção do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF), com atuação na diminuição da angiogênese. Se usada em associação com ácido retinóico, tem uma melhor atuação na diminuição do crescimento tumoral<sup>3,60,108</sup>.

Outro grupo de drogas relacionadas à translocação de RAS ativado para a membrana citoplasmática é a dos inibidores da farnesil transferase. Esta droga está sendo usada em es-

tudos experimentais para tratamento de câncer indiferenciado de tireóide e quando associada ao paclitaxel, doxorubicina ou cisplatina reduz o número de células vivas<sup>3,61,62,63, 108</sup>.

### Receptores de Tirosoquinases

As proteínas tirosoquinases são enzimas chave no processo de transferência, em polipeptídios, do fosfato do ATP para resíduos de tirosina. São importantes reguladores da proliferação, diferenciação, função e vitalidade celular. Eles são freqüentemente ativados constitutivamente por mutações ou rearranjos, e comumente hiperexpressos nos cânceres da tireóide, estando envolvidos nos processos de iniciação tanto do carcinoma medular quanto do carcinoma papilífero<sup>108</sup>. Rearranjos envolvendo o domínio tirosoquinase do gene RET, são freqüentemente encontrados no carcinoma papilífero. Esta alteração do RET é vista em pacientes expostos à radiação ionizante<sup>3,65,108</sup>. Receptores de tirosoquinases com hiperexpressão incluindo o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento de epiderme (EGF), fator de crescimento de hepatócitos (c-Met), VEGF, insulina e o IGF-1, são freqüentemente vistos no câncer da tireóide<sup>3,63,108</sup>.

Drogas em estudo, que visam a proteína RET e são capazes de inibir a atividade quinase *in vitro* e *in vivo*, inibem a autofosforilação do RET/PTC e do RET mutados. Esta ação é descrita em Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM 2), com bloqueio das oncoproteínas, da proliferação autônoma e crescimento celular<sup>3,66,108</sup>.

### Terapia Anti-angiogênica

A talidomida conhecida como droga teratogênica, sedativa e anti-angiogênica, atua com agente anti tumoral através de mecanismos ainda pouco conhecidos. A angiogênese é o fato mais importante a ser considerado no tratamento dos tumores sólidos. Estudos têm mostrado que o bloqueio angiogênico produzido pela talidomida, poderia reduzir o crescimento de tumores sólidos como o carcinoma papilífero e folicular de tireóide. A talidomida age aumentando a expressão do VEGF e do p53<sup>60,67,68,69, 108</sup>.

### Terapia Visando os Controladores de Funções Celulares

A cascata da fosfoinositolquinase (Pi3 quinase), controla a progressão do ciclo de divisão e o crescimento celular. Drogas como um análogo da rapamicina que atua em funções sinalizadoras intra celulares, como no mTOR ou na Akt, vem sendo testada com grande esperança, em CDT<sup>3,70,108</sup>.

### Terapia Visando os Controladores de Apoptose

As células do câncer de tireóide demonstram sensibilidade reduzida à apoptose, o que leva à capacidade das células em manter as alterações genéticas e continuar o crescimento<sup>3,25,7,108</sup>. Proteína Bcl-2 fosforilada, é um importante marcador molecular de várias neoplasias, está envolvido com resistência à apoptose. A hiperexpressão do Bcl-2 leva à proliferação de células tireoideanas cancerosas. Uma nova droga em fases iniciais de estudo em tumores sólidos, é capaz de reduzir a atividade e expressão de Bcl-2<sup>3,72,73</sup>.

### Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2)

O crescimento tumoral também sofre influência do ácido araquidônico e seus derivados eicosanóides: prostaglandinas (PG) e tromboxanes (TXA). Análise por PCR mostrou um aumento significativo de proteína COX-2 e TXA sintase, enzimas específicas na produção de prostaglandinas, em carcinoma papilífero da tireóide<sup>74,75, 108</sup>. Atualmente, existem vários estudos com celecoxib, inibidor da COX-2, esperando comprovar sua ação na promoção da apoptose e diminuição da angiogênese<sup>25,60, 75,76,77, 108</sup>.

### Terapia Dirigida à Rediferenciação da Célula Folicular

O gene NIS é atualmente um alvo terapêutico importan-

te, cuja re-expressão poderia permitir a detecção e tratamento das neoplasias da tireóide. O gene NIS também é encontrado nas glândulas salivares, mucosa gástrica, glândulas lacrimais, glândulas mamárias, plexo coróide, corpo ciliar, pele e placenta, estando em estudo seu uso, para tratamento de tumores nestes locais<sup>3,78,108</sup>. Estudos em ratos têm mostrado que apesar destas drogas que atuam na proteína NIS serem efetivas para aumentar a captação do <sup>131</sup>I, não conseguem reter o iodo terapêutico por muito tempo dentro das células tireoidianas<sup>3,80</sup>.

Outra possibilidade, é o uso da isotretinoína, ou ácido retinóico, na rediferenciação da proteína NIS. Metabólico ativo da vitamina A, regula a taxa de crescimento e diferenciação de vários tipos celulares, age ligando-se a receptores nucleares<sup>81</sup>. Estudos recentes têm demonstrado que o ácido retinóico e análogos sintéticos são capazes de induzir uma re-diferenciação em algumas linhagens de células de câncer de tireóide, sugerido pelo aumento da expressão da proteína NIS e incremento na captação celular de <sup>131</sup>I<sup>84,108</sup>. O tipo tumoral (papilífero, folicular ou oxifílico) aparentemente, não prediz a resposta terapêutica<sup>84,86,86,108</sup>.

Os estudos clínicos sugerem que 20 a 40% dos pacientes podem responder ao tratamento com isotretinoína. Recentemente, estudou-se a possível correlação entre a expressão do RAR-beta (*retinoic acid receptor beta*) no tumor e a presença de resposta favorável ao ácido retinóico<sup>85,86,108</sup>.

De cinco pacientes com carcinoma de tireóide pouco diferenciado submetidos ao ácido retinóico, a resposta clínica foi parcial em dois (aumento da captação de <sup>131</sup>I e redução da Tg sérica) e excelente em um (aumento da captação de <sup>131</sup>I, associado com redução das metástases pulmonares)<sup>108</sup>. A imuno-histoquímica demonstrou redução significativa da expressão do RAR-beta nos tumores dos pacientes que não responderam ao ácido retinóico e um aumento significativo no tumor que teve a melhor resposta<sup>81,82,83,84,85,86,108</sup>.

### p53

Outro alvo para a terapia gênica poderia ser o gene p53, cuja inativação parece ser um evento chave para a progressão de tumores menos diferenciados<sup>85</sup>. A reintrodução de p53 em células que perderam a forma selvagem do gene, leva à re-expressão da tireoperoxidase, um característico marcador de diferenciação da célula folicular, e à parada de crescimento de células foliculares indiferenciadas<sup>43,86,90</sup>.

### CONCLUSÃO

A maioria das neoplasias de tireóide tem ótimo prognóstico após o tratamento com tireoidectomia total e complementação com iodoterapia radioativa. Em pacientes de baixo risco, a tireoidectomia parcial pode ser uma boa opção de tratamento, bem como a tireoidectomia total com iodoablação. Pacientes de risco intermediário e alto risco são tratados com tireoidectomia total e dose terapêutica de <sup>131</sup>I. O seguimento dos pacientes é baseado nos valores séricos de tireoglobulina e anticorpos anti-tireoglobulina estimulados. Exames de vanguarda como o PET-CT vem ganhando espaço nos pacientes com tireoglobulina positivos e iodo negativos. As lesões metastáticas pequenas iodo captantes são tratadas com iodoterapia. Grandes metástases ou lesões iodo negativas são melhor conduzidas com cirurgia ou radioterapia. Ultrassonografia cervical de alta resolução é capaz de detectar metástases ganglionares antes que positivamente ao iodo. O melhor tratamento das mesmas continua sendo através do emprego das linfadenectomias cervicais funcionais. O grande desafio é a descoberta de novas medidas terapêuticas para aqueles pacientes com neoplasia mais agressiva, cujos tumores indiferenciaram, para os quais até o momento, não se dispõe de um tratamento adequado, além de cirurgia ou radioterapia. Vários outros marcadores moleculares, particularmente genes envolvidos na progressão e metastatização dos tumores, são promissores do ponto

de vista clínico, mas nenhum se mostrou particularmente interessante do ponto de vista prático, até o momento. Tem-se procurado encontrar outros parâmetros que possam, no momento do diagnóstico, já prever a agressividade tumoral, para que a conduta terapêutica seja, de início, devidamente instituída, com o intuito de diminuir o risco de recorrências, metástases ou óbito por carcinoma diferenciado da tireóide. Com o avanço na área molecular, procura-se pesquisar drogas que bloqueiem a proliferação celular, induzam diferenciação, inibam angiogênese e sejam pró-apoptóticas. Na atualidade, poucas estão disponíveis, mesmo porque seu uso em seres humanos ainda não é totalmente seguro e sua eficácia pouco comprovada. Espera-se, no futuro, contar com medicações que possam reverter o curso fatal que uma pequena porcentagem de carcinomas diferenciados de tireóide detêm.

### Referências

- GOLBERT L, WAJNER SM, ROCHA AP, MAIA AL, GROSS JL. Carcinoma diferenciado de tireóide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49(5):701-10.
- GONÇALVES JF, KOWALSKI LP. Câncer de tireóide. "In": LOPES A, IYEGASU H, LOPES LF, ALMEIDAES, CASTRO RM. **Oncologia para a graduação**. 1ª Edição (Tecmedd Editora) Ribeirão Preto: Tecmedd Editora; 2005. p. 253-261.
- WARD LS, ASSUMPÇÃO LVM. Câncer diferenciado da tireóide: fatores prognósticos e tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004; 48(1):126-36.
- MAIA AL, WARD LS, CARVALHO GA, GRAF H, MACIEL RMB, MACIEL LMZ, ROSÁRIO PW, VAISMAN M. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51(5):867-93.
- DEDIVITIS RA, GUIMARÃES AV. Carcinoma papilífero de tireóide localmente invasivo. **Rev Bras Otorrinolaringol** 2002;68(5):687-91.
- FERRAZ AR, ARAÚJO Fº VJF, GONÇALVES AJ, FAVAAS, LIMA RA. Câncer da tireóide: diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço. **Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. 2007
- WADA N, HASEGAWA S, MASUDO Y, HIRAKAWA, MATSUZU, SUGANUMA N, NAKAYAMA H, RINO Y, IMADA T. Clinical outcome by AMES risk definition in Japanese differentiated thyroid carcinoma patients. **Asian J Surg** 2007;30(2):102-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de tireóide. Rio de Janeiro: **INCA**;1997-2007.
- HARISH K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma (review). **Endocr Regul** 2006;40(2):53-67.
- BUZUID AC, HOFF PM. Manual de oncologia clínica. São Paulo: **Hospital Sírio-Libanês**;2007.
- ROSÁRIO PWS. Classificação do carcinoma diferenciado de tireóide baseada no prognóstico. Qual e quando usar? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004; 48(3): 427-8.
- National Cancer Data, CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em URL: <http://www.cdc.gov/cancer/naticancerdata.htm>
- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. Disponível em URL: <http://www.cancer.org/docroot/JemalA,TiwariRC,MurrayT,GhafoorA,SamuelsA,WardE,et.al.Cancerstatistics,2004.CA.CancerJ.Clin.2004;54:8-29>.
- Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/ AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. **Endocr Pract** 2001;7:202-20.
- American Thyroid Association. Disponível em URL: [http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/GuidelinesThyNodThyCan\\_1996.pdf](http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/GuidelinesThyNodThyCan_1996.pdf)
- HUNDAHL SA, FLEMING ID, FREMGENAM, MENCK HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. **Cancer** 1998;83:2638-48.
- HUNDAHL SA, CADY B, CUNNINGHAM MP, MAZZAFERI E, MCKEE RF, ROSAI J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. **Cancer** 2000;89:202-17.)

18. McCONAHEY WM, HAY ID, WOOLNER LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. **Mayo Clin Proc** 1986; 61:978-96.
19. DEAN DS, HAY ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. **Cancer Control** 2000;7:229-39.
20. CADY B, ROSSI R. An expanded view of riskgroup definition in differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 1988;104:947-53.
21. MAZZAFERI EL, YOUNG RL, OERTEL JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. **Medicine** 1977; 56:171-96.
22. MANN B, BUHR HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma - who benefits?. **Langenbeck's Arch Surg** 1998; 383:355-8.
23. KOUVARAKI MA, SHAPIRO SE, FORNAGE BD et al: Role of pre-operative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. **Surgery** 2003;134:946-54.
24. SCHLUMBERGER M, PACINI F: **Thyroid tumors**. 2nd ed. Paris: Éditions Nucléon, 2003.
25. GEMSENJÄGER E, PERREN A, SEIFERT B, SCHÜLER G, SCHWEIZER I, HEITZ PU: Lymph Node Surgery in Papillary Thyroid Carcinoma. **J Am Coll Surg** 2003;197:182-90
26. CADY B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. **Surg Oncol Clin N Am** 1998; 7:633-44.
27. SHAHAAR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. **Cancer** 1998;83:401-4.
28. HADJIEVA T. Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer. **Onkologie** 2001;24:561-8.
29. MAZZAFERI EL, KLOOS RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:1447- 63.
30. SIMPSON WJ, PANZARELLA T, CARRUTHERS JS, GOSPODAROWICZ MK, SUTCLIFFE SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988;14:1063-75.
31. RONGA G, FILESI M, MONTESANO T, MELACRINIS FF, DI NICOLA A, VENTRONI G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. **Cancer Biother Radiopharm** 2002;17:507-14.
32. RUEGEMER JJ, HAY ID, BERGSTRAHL EJ, RYAN JJ, OFFORD KP, GOMAN CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. **J Clin Endocrinol Metab** 1988; 67:501-8.
33. PARTHASARATHY KL, CRAWFORD ES. Treatment of Thyroid Carcinoma: Emphasis on High-Dose 131I Outpatient Therapy. **J. Nucl. Med. Technol.** 2002, 30:165-71.
34. WARD LS, MACIEL RMB, BISCOLA RMP. Câncer diferenciado da Tireóide: Tratamento. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** 2006.
35. BERG G. Radioiodine treatment for malignant thyroid disease. **Acta Oncol** 2006;45(8):1041-5.
36. LOGUE JP, TSANG RW, BRIERLEY JD, SIMPSON WJ. Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. **Br J Radiol** 1994;67:1127-31.
37. COHEN EG, TUTTLE RM, KRAUS DH. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. **Otolaryngol Clin North Am** 2003;36:129-57.
38. SAPIENZA MT, ENDO IS, CAMPOS NETO GC, TAVARES MGM, MARONE MMS. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods used to increase the radiation absorbed dose. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49(3):341-9.
39. DOW KH, FERRELL BR & ANELLO C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. **Thyroid** 1997;7:613-9.
40. SCHLUMBERGER MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **New England Journal of Medicine** 1998;338:297-306.
41. SINGER PA, COOPER DS, DANIELS GH, LADENSON PW, GREENSPAN FS, LEVY EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. **Arch Intern Med** 1996;156:2165-72.
42. MEIER CA, BRAVERMAN LE, EBNER SA, VERONIKIS I, DANIELS GH, ROSS DS. et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phase I/II study). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 1994;78:188-96.
43. LADENSON PW, BRAVERMAN LE, MAZZAFERRI EL, BRUCKER-DAVIS F, COOPER DS, GARBER JR. et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1997;337:888-96.
44. GRIGSBY PW, SIEGEL BA, BEKKER S, CLUTTER WE, MOLEY JF. Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. **J Nucl Med** 2004; 45:567-70.
45. DEGROOT LJ, KAPLAN EL, MCCORMICK M, STRAUS FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:414-24.
46. MORRIS LF, WAXMAN AD, BRAUNSTEIN GD. Thyroid stunning. **Thyroid** 2003;13:333-40.
47. KALINYAK JE. <sup>131</sup>I as a diagnostic tracer in the management of thyroid cancer. **Nucl Med Commun** 2002;23:509-11.
48. LUBIN E, MECHLIS-FRISH S, ZATZ S, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1994; 35: 257-62.
49. ROSÁRIO PWS, MAIA FCP, BARROSO AL, PURISCH S. Investigating patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated serum thyroglobulin but negative whole-body scan. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49(2):246-52.
50. DUREN M, SIPERSTEIN AE, SHEN W, DUH QY, MORITA E, CLARK OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. **Surgery** 1999;126:13-9.
51. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1490-8.
52. TOUBEAU M, TOUZERY C, ARVEUX P, CHAPLAIN G, VAILLANT G, BERRIOLO A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. **J Nucl Med** 2004;45:988-94.
53. MAXON HR, THOMAS SR, HERTZBERG VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. **N Engl J Med.** 1983;309: 937-42.
54. BEIERWALTES WH. Radioiodine therapy of thyroid disease. **Nucl Med Biol** 1987;14:177-81.
55. BEIERWALTES WH, NISHIYAMA RH, THOMPSON NW, COPP JE, KUBO A. Survival time and "cure"; in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. **J Nucl Med** 1982;23:561-8.
56. BENUA RS, CICALA NR, SONENBERG M, RAWSON RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med** 1962;87:171-82.
57. BC Cancer Agency: Care & Research. Disponível em URL: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/HeadNeck/Management/Thyroid.htm> acessado em 31/05/07.
58. PETRICH T, WIDJAJA A, MUSHOLT TJ, HOFMANN M, BRUNKHORST T, EHRENHEIM C, OETTING G, KNAPP WH. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. **European J Nuc Med and Mol Imaging.** 2001;28(2):203-8.
59. ALEXANDER C, BADER JB, SCHAEFER A, et al. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. **J Nucl Med.** 1998;39:1551-4.
60. BUSHNELL DL, BOLES MA, KAUFMAN GE, et al. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. **J Nucl Med.** 1992; 33: 2214-21.
61. PACINI F, LIPPI F, FORMICA N, ELISEI R, ANELLI S, CECCARELLI C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. **J Nucl Med** 1987;28:1888-91.
62. BAUDIN E, SCHLUMBERGER M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. **Lancet Oncol** 2007;8(2):148-56.
63. GARCIA-ROSTAN G, ZHAO H, CAMP RL, POLLAN M, HERRERO A, PARDO J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. **2003;21:3226-35.**

64. EIGELBERGER MS, WONG MG, DUH QY, CLARK OH. Phenylacetate enhances the antiproliferative effect of retinoic acid in follicular thyroid cancer. **Surgery** 2001;130:931-5
65. BRAGA-BASARIA M, RINGEL MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1947-60.
66. YEUNG SC, XU G, PAN J, CHRISTGEN M, BAMIAIGAS A. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. **Cancer Res** 2000;60:650-6.
67. XU G, PAN J, MARTIN C, YEUNG SC. Angiogenesis inhibition in the in vivo antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1769-77.
68. CUNNINGHAM CC, HOLMLUND JT, SCHILLER JH, GEARY RS, KWONG TJ, DORRA, et al. A phase I trial of c-Raf kinase antisense oligonucleotide ISIS 5132 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. **Clin Cancer Res** 2000;6:1626-31
69. WARD LS. Molecular basis for the diagnosis and therapy of the thyroid cancer. *Rev Bras Clin Terap* 2000;26:103-7.
70. DRUKER BJ. Chronic myeloid leukemia in the imatinib era. **Semin Hematol** 2003;40:1-3
71. CARLOMAGNO F, SANTORO M. Identification of RET kinase inhibitors as potential new treatment for sporadic and inherited thyroid cancer. **J Chemother** 2004;16(suppl.4):49-51.
72. D'AMATO RJ, LOUGHAN MS, FLYNN E, FOLKMAN J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994;91:4082-5.
73. BAUER AJ, TERRELL R, DONIPARTHI NK, PATEL A, TUTTLE RM, SAJI M, et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. **Thyroid** 2002;12(11):953-61.
74. MITA MM, MITA A, ROWINSKY EK. The Molecular Target of Rapamycin (mTOR) as a Therapeutic Target Against Cancer. **Cancer Biol Ther** 2003;2:S169-77.
75. VOELKEL-JOHNSON C. An antibody against DR4 (TRAIL-R1) in combination with doxorubicin selectively kills malignant but not normal prostate cells. **Cancer Biol Ther** 2003;2:283-90.
76. SOARES P, CAMESELLE-TEIJEIRO J, SOBRINHO-SIMÕES M. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. **Histopathology** 1994;24:205-10.
77. PARK JW, WONG MG, LOBOM, HYUN WC, DUH QY, CLARK OH. Modulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by chemotherapy in thyroid cancer cell lines. **Thyroid** 2003; 13( 12): 1103- 10.
78. MORRIS MJ, TONG WP, CORDON-CARDO C, DROBNJAK M, KELLY WK, SLOVIN SF, et al. Phase I trial of BCL-2 antisense oligonucleotide (G3139) administered by continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. **Clin Cancer Res** 2002;8:679-83.
79. SCHLUMBERGER MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. **J Endocrinol Invest** 1999;22(11 Suppl):3-7.
80. RINGEL MD, GREENBERG M, CHEN X, HAYRE N, SUZUKI K, PRIEBAT D, et al. Cytotoxic activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. **Thyroid** 2000;10:865-9
81. SCHLUMBERGER M, CHALLETON C, DE VATHAIRE F, TRAVAGLI JP, GARDET P, LUMBROSO JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Méd** 1996;37:598-605.
82. KAJITA S, RUEBEL KH, CASEY MB, NAKAMURA N, LLOYD RV. Role of COX-2, thromboxane A2 synthase, and prostaglandin I2 synthase in papillary thyroid carcinoma growth. **Mod Pathol** 2005;18(2):221.
83. SMIT JW, SCHRODER-VAN DER ELST JP, KARPERIEN M, QUE I, STOKKEL M, VAN DER HEIDE D, et al. Iodide kinetics and experimental (131I) therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1247-53
84. HABERKORN U, KINSCHERF R, KISSEL M, KUBLER W, MAHMUT M, SIEGER S, et al. Enhanced iodide transport after transfer of the human sodium iodide symporter gene is associated with lack of retention and low absorbed. **Gene Ther** 2003;10:774-80.
85. SCHMUTZLER C, SCHMITT TL, GLASER F, LOOS U, KÖHRLE J. The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. **Mol Cell Endocrinol** 2002;189:145-5.
86. COELHO, SABRINA M, CORBO, ROSSANA, BUESCU, ALEXANDRU, et al. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:190-7.
87. HAUGEN BR, LARSON LL, PUGAZHENTHI U, HAYS WR, KLOPPER JP, KRAMER CA, et al. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:272-80.
88. SIMON D, KOEHLER J, REINERS C, BOERNER AR, SCHMUTZLER C, MAINZ K, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 1998;22:569-75.
89. FRANCESCHI M, KUSIC Z, FRANCESCHI D, LUKINAC L, RONCEVIC S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:446-51.
90. FAGIN JA, TANG SH, ZEKI K, DI LAURO R, FUSCO A, GONSKY R. Reexpression of thyroid peroxidase in a derivative of an undifferentiated thyroid carcinoma cell line by introduction of wild-type p53. **Cancer Res** 1996;56:765-71.
91. MORETTI F, NANNI S, FARSETTI A, NARDUCCI M, CRESCENZI M, GIULIACCI S, et al. Effects of exogenous p53 transduction in thyroid tumor cells with different p53 status. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:302-8.
92. MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA, BRAVERMAN LE, PACINI F, WARTOFSKY L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:1433-41.
93. TORLONTANO M, ATTARD M, CROCETTI U, TUMINO S, BRUNO S, COSTANTE G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(7):3402-7.
94. PACINI F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29(suppl. 2):S492-6.
95. SHAH JP, LOREE TR, DHARKER D, STRONG EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. **Am J Surg** 1993; 166:331-5.
96. OZATA M, SUZUKI S, MIYAMOTO T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1994; 79:98-105.
97. SIDDIQIA, FOLEY RR, BRITTON KE, SIBTAINA, PLOWMAN PN, GROSSMAN AB, et al. The role of I<sup>131</sup> diagnostic image the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to I<sup>131</sup> scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55(4):515-21.
98. PACINI F, MOLINARO E, CASTAGNA MG, AGATE L, ELISEI R, CECCARELLI C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88(8):3668-73.
99. BAUDIN E, DO CAO C, CAILLEUX AF, LÉBOULLEUX S, TRAVAGLIJP, SCHLUMBERGER M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(3): 1107-11.
100. EUSTATIA-RUTTEN CF, SMIT JW, ROMIJN JA, VAN DER KLEIJ-CORSSMIT EP, PEREIRA AM, STOKKEL MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004; 61:61-74.
101. DE GEUS-OEI LF, OEI HY, HENNEMANN G, KRENNING EP. Sensitivity of I<sup>131</sup> whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29(6): 768-74.
102. BARTALENA L, MARTINO E, PACCHIAROTTI A, et al. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1987; 64: 849-55.
103. WANG W et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. **J Clin Endo Metab** 2000 85:1107-13
104. HAAPALA AM, SOPPI E, MORSKY P, et al. Thyroid antibodies

- in association with thyroid malignancy II: qualitative properties of thyroglobulin antibodies. **Scand J Clin Lab Invest** 1995; 55:317-22.
105. WANG W et al: [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated thyroglobulin levels. **J Clin Endo Metab** 1999 84:2291-302
106. MA C, XIE J, KUANG A. Is Empiric I<sup>131</sup> Therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative I<sup>131</sup> whole-body scanning results? **J Nucl Med** 2005;46(7): 1164-70.
107. VERKOOIJEN RB; RIETBERGEN D; SMIT JW; ROMIJN JA; STOKKEL MP; A new functional parameter measured at the time of ablation that can be used to predict differentiated thyroid cancer recurrence during follow-up. **Eur J Endocrinol.** 2007;156:41-7.
108. GRAF H Poorly differentiated thyroid carcinomas: new therapeutics considerations **Arq Bras Endocrinol. Metabol** vol 49 %5) São Paulo Oct 2005 Acesado através Scielo em agosto 2007
109. E. CHESTER RIDGWAY, YARON TOMER, SANDRA M. MCLA-CHLAN Update in Thyroidology 2007; **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol. 92, No. 10 3755-3761
110. SABRINA MENDES COELHO; MÁRIO VAISMAN; DENISE PIRES DE CARVALHO Amplificação de mRNA de tireoglobulina no sangue de pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide: qual o seu verdadeiro significado? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; vol.50 no.3 São Paulo June acessado através da Scielo em agosto 2007

Conflito de interesses: nada a declarar.

Endereço: Ricardo Ribeiro Gama  
Rua Tenente João Gomes da Silva, n 144, ap 102  
Vista Alegre  
CEP: 80080-100  
Curitiba-PR

Revisão encomendada em 02-2007  
Recebida em:10-07-2007  
Revisada em: 20-07-2007  
Aceita em: 30-07-2007

Tabela pertencente ao artigo: DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA COMO PARTE DA SÍNDROME METABÓLICA EM UMA POPULAÇÃO DE GRANDES OBESOS.

Volume 7 - número 3 - página 706

Resultados:

**Tabela 1** – Características da população estudada, descritas em ambos os sexos

	<b>Homens (n = 8)</b>	<b>Mulheres (n = 25)</b>	<b>Total (n = 33)</b>
Peso (kg)	136,62 ±18,79 (113 – 170)	113,24±17,10 (82 – 160)	118,90±20 (82 – 170)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	44,37±5,09 (38 – 52)	43,4±5,67 (36 – 62)	43,63±5,47 (36 – 62)
TG	134,75±46,09 (89 – 215)	167,12±78,77 (69 – 338)	179,2±77,58 (69 – 338)
HDL colesterol	36,12±6,51 (28 – 47)	49,24±10,63 (32 – 74)	46,1±10,6 (28 – 74)
Insulina de Jejum	31,5±13,7* (14,6 – 54)	18,26±8,11 (5,72 – 32,5)	21,38±11,04 (5,72 – 54)
Glicemia de Jejum	119,91±36,77 (79,1 – 179)	107,8±26,86 (64 – 181)	110,73±29,41 (64 – 181)
HOMA-IR	8,29±1,81 ** (6,34 – 11,88)	5,13±3,22 (1,231 – 14,5)	5,89±3,22 (1,231 – 14,5)

HOMA-IR = método de homeostase glicêmica. IMC = índice de massa corporal. TG = triglicérides.

HDL = Lipoproteína de alta densidade

\*p = 0,012

\*\* p = 0,013

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.  
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- título (com tradução para o inglês);
  - nome completo dos autores;
  - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
  - títulos completos dos autores;
  - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
  - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
  - introdução;
  - material ou casuística e método ou descrição do caso;
  - resultados;
  - discussão e/ou comentários (quando couber);
  - conclusões (quando couber);
  - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
  - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
  - as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.  
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:  
SKARE, T.L. **Reumatologia: Princípios e Práticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262  
Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332  
Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.
- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomen-clature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.  
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.