

Prática clínica

Diabetes e cirurgia de ambatório – protocolo de atuação no período perioperatório



Ana Margarida Monteiro*, Marta Alves e Olinda Marques

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de outubro de 2015

Aceite a 5 de junho de 2016

On-line a 14 de julho de 2016

Palavras-chave:

Controlo glicémico

Cirurgia de ambatório

Diabetes

Perioperatório

Keywords:

Glycemic control

Ambulatory surgery

Diabetes

Perioperative

R E S U M O

A diabetes mellitus é uma doença crónica de elevada prevalência em todo o mundo. Dado que os procedimentos cirúrgicos em regime de ambatório têm aumentado significativamente, surge a necessidade de elaboração de um protocolo para o controlo glicémico destes doentes neste contexto. A avaliação cuidadosa pré-operatória é fundamental e permite antecipar alterações no controlo glicémico e evitar complicações perioperatórias. Existe evidência crescente de que a otimização do controlo glicémico no período perioperatório se associa a diminuição da morbilidade e mortalidade.

Com este artigo pretende-se divulgar um protocolo atualizado, como proposta de atuação no controlo glicémico de pessoas com diabetes submetidas a procedimentos cirúrgicos em unidades de ambatório.

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

Diabetes and outpatient surgery - protocol in the perioperative period

A B S T R A C T

Diabetes mellitus is a chronic disease highly prevalent throughout the world. Since outpatient surgical procedures have significantly increased, there is a need to formulate a protocol for glycemic control of these patients in this context. Careful preoperative evaluation is crucial and allows us to anticipate changes in glycemic control and avoid perioperative complications. There is growing evidence that the optimization of glycemic control in the perioperative period is associated with decreased morbidity and mortality.

With this article we intend to publish an updated protocol as an acting proposal on glycemic control in diabetic patients undergoing surgical procedures in outpatient units.

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

Introdução

A diabetes é uma doença crónica que afeta 8,8% da população mundial e 13,1% da população portuguesa^{1,2}. Entre os doentes cirúrgicos, 10-15% são pessoas com diabetes³. A diabetes condiciona um aumento da morbilidade, do tempo de internamento, da mortalidade perioperatória e da utilização de recursos^{4,5}. Os fatores determinantes para o pior prognóstico das pessoas com

diabetes no período perioperatório são múltiplos, destacando-se a hipoglicemia e a hiperglicemia; as comorbilidades, incluindo as complicações micro e macrovasculares; a polimedicação; os erros na conversão da perfusão de insulina para a medicação habitual; as infeções perioperatórias; a falência na identificação das pessoas com diabetes e de que estas necessitam de um nível elevado de cuidados e a falta de protocolos terapêuticos institucionais^{3,6}.

De forma a otimizar o controlo glicémico e a minimizar complicações, a avaliação pré-operatória deve incluir a avaliação dos seguintes itens essenciais⁷:

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: anamargaridacmonteiro@gmail.com, ana.monteiro@hospitaldebraga.pt (A.M. Monteiro).

- o tipo de diabetes;
- as complicações crónicas;

- o controlo metabólico prévio (através dos valores de automonitorização glicémica, dos valores médios de glicemia e do valor da hemoglobina glicosilada [HbA1c]);
- a existência de hipoglicemias (frequência, hora do dia, percepção e gravidade);
- a terapêutica atual da diabetes, assim como de outras comorbilidades;
- os detalhes sobre o tipo de cirurgia, o tempo operatório, as indicações de jejum e as alterações na medicação crónica;
- o tipo de anestesia.

No contexto de cirurgia de ambulatório, os objetivos principais são a prevenção da hipoglicemia e a manutenção de controlo glicémico. Estes objetivos são atingidos através de mínimas alterações na terapêutica antidiabética do doente, da monitorização glicémica frequente e do início precoce da alimentação *per os* após a cirurgia⁸.

Efeitos da cirurgia no controlo glicémico

Durante a cirurgia e no período pós-operatório, a glicemia aumenta significativamente e pode ser responsável pelo aumento das complicações perioperatórias. Mesmo em pessoas sem diabetes, o *stress* associado à cirurgia pode conduzir a hiperglicemia transitória⁹. O *stress* é a etiologia principal da hiperglicemia no perioperatório, seguido de causas iatrogénicas como a descontinuação da medicação para o tratamento da diabetes. A hiperglicemia resulta, maioritariamente, do aumento da resistência à insulina e da diminuição da sua secreção, causadas pelo *stress* e pelo jejum, e da libertação de hormonas contrarreguladoras que promovem a gliconeogénese¹⁰. O *stress* cirúrgico e a hiperglicemia podem precipitar complicações agudas da diabetes, nomeadamente a cetoacidose diabética e a síndrome hiperglicémica hiperosmolar. Além disso, a hiperglicemia persistente no período perioperatório é um fator de risco para a ocorrência de disfunção endotelial, de sépsis no pós-operatório, da alteração da cicatrização e de isquemia cerebral⁸. Vários estudos têm demonstrado que a hiperglicemia persistente no período perioperatório aumenta significativamente o risco de infeções de cicatrizes cirúrgicas, de infeções nosocomiais e de mortalidade^{11,12}. Além disso, a exposição prévia de longa duração a hiperglicemia sustentada (estimada pela avaliação da hemoglobina glicosilada) está associada a um aumento de infeções do local cirúrgico, do tempo de internamento e de mortalidade¹³. A hiperglicemia no período perioperatório é responsável por 66% das complicações no pós-operatório e 25% das mortes perioperatórias¹⁴.

Vários estudos têm demonstrado que doentes com valores mais baixos de HbA1c e os doentes com melhor controlo glicémico no período peri-operatório apresentaram menores taxas de complicações pós-operatórias, nomeadamente menos infeções, menor tempo de internamento, e menor mortalidade^{15,16}.

Objetivos glicémicos no período perioperatório

Existe controvérsia relativamente ao intervalo glicémico alvo a atingir durante o período perioperatório. Os primeiros estudos realizados neste âmbito sugeriam que o controlo glicémico intensivo (80–110 mg/dl) tinha um impacto positivo no prognóstico dos doentes em unidades de cuidados intensivos médicos e cirúrgicos. Contudo, atualmente existe evidência que, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de complicações infecciosas, de eventos cardiovasculares, de insuficiência renal e de mortalidade, existe uma incidência superior de hipoglicemias em doentes com controlo glicémico intensivo, comparativamente a um controlo glicémico menos exigente (140–180 mg/dl). Assim, o controlo glicémico intensivo não poder ser recomendado de forma generalizada^{17,18}.

Segundo as recomendações de 2016 da *American Diabetes Association* (ADA), o objetivo glicémico no período perioperatório deve situar-se entre os 80–180 mg/dl¹⁹. Previamente a estas recomendações, a *Society for Ambulatory Anesthesia* desenvolveu um consenso para o cuidado das pessoas com diabetes submetidas a cirurgia de ambulatório. De acordo com este documento e apesar da ausência de evidência sobre o valor ótimo de glicemia nos procedimentos cirúrgicos em ambulatório, o valor de glicemia no período intraoperatório deverá ser inferior a 180 mg/dl. Contudo, este valor deverá ter em consideração vários fatores, como a duração do procedimento, o grau de invasão cirúrgica, o tipo de anestesia e o tempo previsto de jejum e de retoma da medicação antidiabética. O consenso recomenda ainda que os doentes com história prévia de mau controlo metabólico devem manter os seus valores basais pré-operatórios, em vez de se tentar normalizar a glicemia. Estes doentes apresentam uma resposta contrarreguladora alterada, o que leva a sintomas de hipoglicemia para valores normais de glicemia. Além disso, a diminuição aguda da glicemia pode provocar uma resposta de *stress* oxidativo, o que aumenta o risco de morbilidade e mortalidade perioperatória. Idealmente, o desejável controlo glicémico deve ser conseguido nas semanas que antecedem a cirurgia. Não existe, contudo, evidência suficiente para recomendar um valor de glicemia ou de HbA1c acima dos quais a cirurgia eletiva deva ser adiada. No entanto, recomenda-se o adiamento da cirurgia na presença de complicações agudas da hiperglicemia, incluindo a desidratação, a cetoacidose e os estados hiperosmolares⁸.

Hipoglicemia no perioperatório

A hipoglicemia (< 70 mg/dl) ocorre com maior frequência em pessoas com diabetes tipo 1 e em pessoas com diabetes tipo 2 de longa duração²⁰.

Os sintomas de hipoglicemia podem dividir-se em neurogénicos ou autonómicos, como a hipersudorese, as palpitações, a fome e o tremor, e em neuroglicopénicos, como a fadiga, a confusão, as alterações visuais e as convulsões^{20,21}.

Durante a anestesia geral ou sedação, os sintomas de hipoglicemia são mascarados e, portanto, a prevenção da sua ocorrência é de elevada importância. É necessário um elevado grau de suspeição, assim como estratégias de prevenção, identificação e tratamento das pessoas com diabetes que recebem anestesia geral ou sedação. As medidas preventivas incluem a identificação de doentes com risco de hipoglicemia e a execução de alterações adequadas na terapêutica antidiabética no pré-operatório. Em doentes sob terapêutica intensiva, com perfil glicémico oscilante e com antecedentes de hipoglicemias frequentes, é necessária uma maior vigilância no período perioperatório. Saliencia-se a importância para uma maior vigilância de doentes idosos, uma vez que estes, geralmente, são menos sintomáticos⁸.

Protocolo de atuação no controlo glicémico de pessoas com diabetes na unidade de cirurgia de ambulatório

1. Recomendações gerais:

1.1 Avaliação do controlo glicémico (HbA1c nas últimas 4–6 semanas), presença de complicações da DM e comorbilidades no pré-operatório.

1.2 Em doentes com mau controlo glicémico crónico (HbA1c > 8,5%), deve ser pedida uma consulta pré-operatória de endocrinologia/medicina interna para otimização do controlo glicémico. Nestes doentes, a decisão de adiamento deve ser conjunta, tendo em consideração a presença de outras comorbilidades e o risco de complicações cirúrgicas.

Tabela 1
Farmacologia da insulina

Tipos de insulina	Nome comercial	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Ação curta (regular)	Actrapid® Humulin regular® Insuman rapid®	30-60 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de ação rápida	Humalog® (lispro) NovoRapid® (aspártica) Apidra® (glulisina)	15 minutos	1 hora	3-5 horas
Ação intermédia (NPH)	Humulin NPH® Insulatard® Insuman basal®	2-3 horas	6-8 horas	16-20 horas
Análogos de ação lenta	Lantus®, Abasaglan® (glargina) Levemir® (detemir)	2 horas	Sem pico 6-8 horas	24 horas 20-24 horas
Pré-mistura de insulina humana	Mixtard 30® Insuman Comb 25® Humulin M3®	30-60 minutos	Duplo	16-20 horas
Pré-mistura de análogos	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® Novomix 30®	15 minutos	Duplo	16-20 horas

1.3 Idealmente, todas as pessoas com diabetes devem ter as suas cirurgias programadas para o período da manhã e o mais cedo possível, para diminuir o período de jejum e minimizar as alterações nas suas rotinas terapêuticas.

1.4 Identificação dos doentes em risco de hipoglicemia (doentes com terapêutica intensiva, controlo glicémico apertado, história de hipoglicemias frequentes, doentes idosos).

1.5 Avisar os doentes para levarem a sua medicação habitual (antidiabéticos orais, agentes injetáveis não-insulínicos e/ou insulina), assim como a terapêutica para episódios de hipoglicemia que ocorram até à chegada à unidade de cirurgia de ambulatório.

1.6 Deve ser considerado o adiamento de cirurgia em pessoas com diabetes com complicações agudas graves da hiperglicemia (desidratação grave, cetoacidose e estado hiperosmolar), diagnosticadas à chegada à unidade de cirurgia de ambulatório.

2. Recomendações sobre a terapêutica da diabetes para o dia da cirurgia:

a) Diabetes tratada apenas com modificação do estilo de vida

Geralmente, estes doentes não requerem qualquer atitude terapêutica no período perioperatório. No entanto, deve fazer-se a vigilância da glicemia capilar e, se necessário, insulina de correção (ver ponto 5).

b) Diabetes sob tratamento com antidiabéticos orais e injetáveis não insulínicos Os antidiabéticos orais e injetáveis não insulínicos (liraglutido e exenatido) devem ser suspensos apenas no dia da cirurgia.

Exceção 1: suspender metformina 24-48 horas antes da cirurgia se:

- disfunção renal;
- procedimentos com administração de contraste endovenoso (ev);
- procedimentos que aumentam o risco de hipoperfusão renal, hipoxia tecidual e acumulação de lactatos.

Exceção 2: suspender inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)^a 3 dias antes da cirurgia e retomar após a alta hospitalar.

Exceção 3: cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã).

1. Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b). Posteriormente, manter jejum.

Exceção 4: cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde).

- Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b).
 - Almoçar (pelas 12h00) e tomar antidiabéticos orais habituais (exceto sulfonilureias^b). Posteriormente, manter jejum.
- ii. Após o início da dieta, os doentes podem retomar os seus antidiabéticos orais.

Exceção: se suspeita de hipoperfusão renal, a metformina e os inibidores SGLT2 devem ser retomados após documentação de função renal adequada.

c) Diabetes sob tratamento com insulino-terapia:

Na tabela 1 expõem-se os nomes e características das diferentes insulinas em comercialização.

O doente que faz, simultaneamente, tratamento com insulina e antidiabéticos orais, além de cumprir as recomendações que se seguem (tabela 2), deverá proceder, igualmente, de acordo com o ponto 2 b.

d) Diabetes tipo 1 em tratamento com sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina:

Em procedimentos *minor* eletivos, especialmente quando se prevê um período de jejum curto (omissão de apenas uma refeição) e/ou procedimentos com duração inferior a 2 horas, o doente com diabetes tipo 1 sob perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) poderá manter insulino-terapia por esta via, se o desejar e se se mantiver capaz de operar o dispositivo.

Procedimentos pré-admissão

Na preparação para a cirurgia recomenda-se o cumprimento dos seguintes critérios:

- otimizar a dose basal de insulina para manutenção de valores estáveis de glicemia em jejum;
- mudar o sistema de infusão no dia anterior à cirurgia e testar o seu correto funcionamento;
- colocar o catéter longe do campo cirúrgico;
- avisar o doente para trazer todos os equipamentos necessários para o normal funcionamento do sistema de PSCI.

O doente deverá reunir os seguintes requisitos para a manutenção da terapêutica com PSCI durante a cirurgia:

- doente consciente e orientado;
- vontade de manter insulino-terapia por PSCI;
- capacidade cognitiva e motora para operar o sistema por PSCI;
- assinar consentimento informado.

^a dapagliflozina

^b gliclazida, glimepirida, glibenclamida, glipizida

Tabela 2

Ajustes no esquema de insulino-terapia no dia da cirurgia

i. Diabetes em tratamento com dose única noturna de insulina NPH, glargina ou detemir	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • NPH: fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Glargina ou detemir: fazer 2/3 da dose habitual na noite anterior à cirurgia
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) e, posteriormente, manter jejum
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer dose habitual na noite anterior à cirurgia • Tomar pequeno-almoço (antes das 8h00) • Almoçar pelas 12h00 e, posteriormente, manter jejum
ii. Diabetes em tratamento com 2 doses de insulina NPH, glargina ou detemir e pré-misturas 25/75 ou 30/70	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • Dose habitual de insulina na noite anterior • No dia da cirurgia, escolher uma de 2 situações, consoante a possibilidade de refeição à hora de almoço:
	<p>a. Administrar metade da dose à hora habitual (no caso das pré-misturas, administrar insulina de ação intermédia, metade da dose do componente de insulina intermédia da pré-mistura)^a</p> <p>b. Protelar a administração da insulina habitual (dose habitual) para o pós-cirúrgico, a administrar antes do almoço</p>
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar pequeno-almoço e metade da dose habitual de insulina • Manter jejum posteriormente
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e 2/3 da dose habitual de insulina • Almoçar pelas 12h00 e, posteriormente, manter jejum
iii. Diabetes em tratamento basal/bólus com insulina glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida às refeições	
Cirurgia antes das 12h00	<ul style="list-style-type: none"> • Dose habitual de insulina na noite anterior (insulina glargina/detemir) • Não administrar insulina rápida na manhã da cirurgia
Cirurgia após as 12h00 (último tempo da manhã)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e a dose habitual de insulina (glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida) • Manter jejum posteriormente
Cirurgia após as 18h00 (último tempo da tarde)	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar o pequeno-almoço e a dose habitual de insulina (glargina/detemir e insulina de ação curta ou rápida) • Almoçar pelas 12h00 e administrar dose habitual de insulina de ação curta ou rápida • Manter jejum posteriormente

^a Nota: no dia da cirurgia, os doentes podem administrar a insulina quando chegarem à unidade de cirurgia de ambulatório, o que minimiza a ocorrência de hipoglicemia no trajeto até à chegada.

Procedimentos perioperatórios

- No bloco operatório, a equipa de anestesia assume a responsabilidade pelo sistema de PSCI.
- Deve inspecionar o local de inserção na pele e a conexão ao dispositivo, antes, durante e após o procedimento.

- Confirmar com o doente o normal funcionamento do sistema de PSCI.
- No dia da cirurgia, deve manter-se o débito basal.
 - Se na preparação para a cirurgia não houve ajuste apropriado da dose basal, poderá reduzir-se o débito basal em 20%, de forma a evitar hipoglicemias.
- A glicemia deve ser verificada de hora a hora e, se necessário, devem ser administradas doses de insulina de correção, de acordo com o fator de sensibilidade à insulina (FSI) conhecida do doente:

(bólus de correção = [Glicemia – 130] / FSI) (ver ponto 5)
- No caso de hiperglicemias não controladas, pode ser necessário desligar e/ou desconectar o sistema de PSCI e converter para a perfusão ev de insulina.
- Deve manter-se vigilância frequente da glicemia capilar após o procedimento.
- No pós-operatório, iniciar bólus prandial de acordo com esquema habitual (contagem de equivalentes) a partir do momento em que o doente inicia a ingestão oral.

3. Fluidoterapia recomendada

3.1 NaCl 0,9% a 100–125 ml/hora.

3.2 Se previsão de período de jejum prolongado, com omissão de 2 ou mais refeições, e se glicemia < 100 mg/dl alterar fluidoterapia para soro glicosilado 5 ou 10% a 100–125 ml/hora.

4. Controlo glicémico no período perioperatório

A aplicar em todos os doentes:

- Verificar glicemia capilar à admissão, logo após a cirurgia e antes da alta.
- Intraoperatoriamente, a monitorização de glicemia capilar deverá ser realizada a cada uma hora. Se glicemia < 100 mg/dl ou variação rápida de glicemia, verificar mais frequentemente a glicemia capilar.
- Administrar insulina de correção, por via subcutânea, de acordo com o esquema descrito no ponto 5.
- A insulina de correção é administrada até o doente iniciar dieta oral e retomar a terapêutica prévia. Os doentes sob esquemas de insulina basal-bólus devem iniciar bólus prandial de acordo com esquema habitual (contagem de equivalentes), a partir do momento em que o doente inicia a ingestão oral.

5. Insulina de correção

Em procedimentos cirúrgicos *minor*, a correção da hiperglicemia pode ser feita de forma segura e eficaz com insulina rápida subcutânea.

Deve ter-se o cuidado de não administrar nova dose de insulina até ter passado o pico de ação da dose anterior (ex.: insulina regular – pico de ação 2–4 horas), para que não ocorra sobreposição de insulina, o que pode precipitar a ocorrência de hipoglicemia:

- insulina regular (Actrapid®, Humulin regular®, Insuman rapid®): a cada 4–6 h;
- análogos de insulina de ação rápida lispro (*Humalog®*), aspártica (*Novorapid®*) ou glulisina (*Apidra®*): a cada 2–4 h.

5.1 Se glicemia capilar > 180 mg/dl, administrar insulina regular, subcutânea, a cada 4–6 horas, ou análogos de insulina de ação rápida a cada 2–4 horas, de acordo com o FSI de cada doente:

insulina de correção = (glicemia – 130) / FSI
FSI = 1.800 / dose total diária de insulina.

5.2 Em alternativa ao esquema de correção apresentado no ponto 5.1, nomeadamente na impossibilidade de calcular o FSI,

Tabela 3
Esquema de insulina de correção

Glicemia (mg/dl)	Insulinossensíveis ^a Insulina (U)	Normal ^b Insulina (U)	Insulinorresistentes ^c Insulina (U)
≤ 180	0	0	0
181–220	2	4	6
221–260	4	6	8
261–300	6	8	10
301–350	8	10	12
351–400	10	12	14
> 400	12	14	16

^a Doentes insulinossensíveis: idosos, pessoas com diabetes tipo 1 com IMC normal, insuficiência renal crónica, insuficiência hepática crónica.

^b Pessoas com diabetes não tipo 1 (tipo 2 e outros tipos de diabetes), não obesos.

^c Doentes insulinorresistentes: obesos, sob tratamento com glucocorticoides.

pode administrar-se insulina de correção de acordo com o seguinte esquema (tabela 3):

6. Esquema de perfusão ev de insulina

6.1 Quando o controlo glicémico não for atingido com insulina de correção subcutânea, pode iniciar-se perfusão ev de insulina.

6.2 Não é necessário adicionar albumina à solução de insulina para prevenir a absorção inespecífica da insulina ao sistema de infusão; com a lavagem do sistema de perfusão com 50 ml da solução de insulina, conseguem-se os mesmos resultados.

6.3 Glicemias h/h (no máximo de 2/2 h), ou mais frequentemente se glicemia < 100 ou variação rápida da glicemia.

6.4 Esquema de perfusão ev de glicose e insulina em separado (tabela 4).

7. Hipoglicemia

Hipoglicemia: glicemia capilar ≤ 70 mg/dl

a) Se glicemia capilar ≤ 70 mg/dl, *sem contra-indicação para alimentação por via oral* e doente colaborante na deglutição:

Tabela 4
Perfusão ev de glicose e insulina em separado

Preparar mistura de 50 U de insulina de ação curta em 50 ml de SF (1 U = 1 ml). Iniciar perfusão de insulina, através de seringa perfusora, a 0,5 a 1 U/hora (0,5 a 1 ml/h) em pessoas com diabetes tipo 1. ^a	
Iniciar perfusão de insulina, através de seringa perfusora, a 1 a 2 U/hora (1 a 2 ml/h) em pessoas com diabetes tipo 2. ^b	
Iniciar uma perfusão separada de SG 5% a uma velocidade de 100–125 ml/h. ^c	
Monitorizar a glicemia capilar do doente a cada hora (de 2 em 2 h quando estável) e ajustar a perfusão de insulina de acordo o seguinte esquema:	
Glicemia (mg/dl) ^d	Ação
≤ 70	Suspender a perfusão de insulina e verificar a glicemia em 5–10 minutos. Se glicemia persistir < 70, administrar 2 ampolas de glicose hipertónica 30% ev e verificar glicemia em 5–10 minutos, repetição se necessário até valor > 100. Quando glicemia > 100, reiniciar perfusão de insulina e diminuir a velocidade de perfusão prévia em 1 U/h
71–120	Diminuir taxa de perfusão de insulina 1 U/h
121–180	Manter perfusão de insulina
181–250	Aumentar taxa de perfusão de insulina 2 U/h
251–300	Aumentar taxa de perfusão de insulina 3 U/h
301–350	Aumentar taxa de perfusão de insulina 4 U/h
351–400	Aumentar taxa de perfusão de insulina 5 U/h
> 401	Aumentar taxa de perfusão de insulina 6 U/h

^a Sugere-se 0,5 U/h para mulheres magras e 1 U/h para os restantes.

^b Em pessoas com diabetes tipo 2 ou com diabetes mal controlada pode ser necessário iniciar com 2–3 U/h (2–3 ml/h).

^c A velocidade de perfusão de SG pode ser aumentada se persistir uma tendência para a hipoglicemia.

^d Intervalo alvo de glicemia: 80–180 mg/dl.

I. ingerir 2 pacotes (≈ 15 g) de açúcar diluído num copo de água e pesquisar glicemia capilar 15 minutos depois;

II. se glicemia capilar ≥ 70 mg/dl – ingerir uma refeição composta por iogurte ou leite e um pão, ou 8 bolachas de água e sal pequenas, ou 4 bolachas de água e sal tipo «cream craker» ou 6 bolachas tipo Maria, de preferência torrada;

III. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl, repetir o ponto I;

IV. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl avançar para a alínea b) I e II.

b) Se glicemia capilar ≤ 70 mg/dl e *alimentação por via oral não indicada* ou doente não colaborante na deglutição:

I. administrar glicose hipertónica a 30%, por via ev, de acordo com glicemia capilar – ver alínea c) –, e pesquisar glicemia capilar 15 minutos depois;

II. se glicemia capilar se mantiver ≤ 70 mg/dl, repetir o ponto I.

c) Correção da hipoglicemia com glicose hipertónica a 30% ev:

I. glicemia entre 70–55 mg/dl: administrar 30 ml (1,5 ampolas);

II. glicemia entre 54–40 mg/dl: administrar 40 ml (2 ampolas);

III. glicemia entre 39–25 mg/dl: administrar 50 ml (2,5 ampolas);

IV. glicemia inferior a 24 mg/dl: administrar 60 ml (3 ampolas).

8. Recomendações para alta

8.1 O risco de hipoglicemia permanece até 3–4 horas após a última toma de insulina regular.

8.1.1 Avaliar a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia por administração de insulina no período perioperatório.

8.2 Dar instruções para reiniciar terapêutica habitual.

Conclusão

O controlo glicémico no período perioperatório contribui para a redução da morbidade e mortalidade das pessoas com diabetes. Atualmente, não existe evidência que suporte a adoção de uma abordagem única no cuidado das pessoas com diabetes. Contudo, a implementação de protocolos institucionais que fomentem uma avaliação pré-operatória adequada, a escolha de objetivos glicémicos seguros e a minimização dos fatores de risco para complicações pós-operatórias, melhoram o prognóstico destes doentes.

Responsabilidades éticas

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

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

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

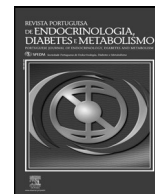
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. Diabetes. 7th ed. 2015.[acessado em 1 de maio de 2016].
2. Correia LG, Boavida JM, De Almeida JPF, Cardoso SM, Doreis J, Duarte R, et al. Diabetes, factos e numeros Portuga: 2015 [Internet]. 2015 [acessado em 1 de maio de 2016]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-7-edicao.aspx>
3. Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, Levy N, Lipp A, Nathanson MH, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015:

- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2015;70(12):1427–40.
4. Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am*. 2015;95(2):337–54.
 5. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: A report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2014;257(1):8–14.
 6. Levesque CM. Perioperative care of patients with diabetes. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(1):21–9.
 7. Nathan DM, Jones SB. 10/05/2015 Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2015 UpToDate®. 2015;1–15.
 8. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1378–87.
 9. Pichardo-Lowden A, Gabbay RA. Management of hyperglycemia during the perioperative period. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):108–18.
 10. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175–201.
 11. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1783–8.
 12. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: A report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257(1):8–14.
 13. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 [citado 10 Mai 2016]. Disponível em: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2010-0135?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%3dpubmed
 14. Schroeder SM. Perioperative management of the patient with diabetes mellitus: Update and overview. *Clin Podiatr Med Surg*. 2014;31(1):1–10.
 15. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JJ, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(1):108–14.
 16. Thompson BM, Stearns JD, Apsey HA, Schlinkert RT, Cook CB. Perioperative management of patients with diabetes and hyperglycemia undergoing elective surgery. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):2.
 17. Abdelmalak BB, Lansang MC. Revisiting tight glycemic control in perioperative and critically ill patients: When one size may not fit all. *J Clin Anesth*. 2013;25(6):499–507.
 18. Buchleitner Ana M, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9 [accessado em 1 de maio de 2016]). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007315.pub2/Abstract>
 19. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2015;39 Supplement 1:S4–5.
 20. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–95.
 21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–28.



Revisão

Prolactina e metabolismo – uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional



Daniela Guelho^{a,*}, Leonor Gomes^a, Isabel Paiva^b e Francisco Carrilho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de novembro de 2014

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 10 de maio de 2016

Palavras-chave:

Prolactina

Metabolismo

Tecido adiposo

Obesidade

Diabetes

R E S U M O

Introdução: A prolactina apresenta características moleculares e fisiológicas únicas, que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos e afeta diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas propriedades no metabolismo energético.

Objetivos: Descrever o efeito da prolactina no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo.

Métodos: Pesquisa sistematizada na base de dados da PubMed, de artigos originais ou de revisões sistemáticas publicados até maio de 2014. Os termos de pesquisa utilizados foram: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine».

Conclusões: A prolactina condiciona diversos aspetos chave da homeostasia energética. Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Em condições patológicas, particularmente na presença de prolactinomas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico, resultante de uma hiperprolactinemia mantida, representa a hipótese que, de forma mais consensual, permite integrar as alterações metabólicas descritas em doentes com prolactinomas. Nestes doentes, o tratamento com agonistas dopaminérgicos condiciona uma melhoria significativa dos parâmetros metabólicos, nomeadamente redução da insulino-resistência, melhoria do controlo glicémico e perda ponderal. Esta revisão realça a importância de uma adequada avaliação do perfil metabólico em doentes com prolactinoma, de forma a que seja considerado na toma de decisão terapêutica.

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

Prolactin and metabolism—A different perspective of a multifunctional hormone

A B S T R A C T

Introduction: Prolactin presents unique molecular and physiological characteristics that allow it to perform numerous functions. In addition to its role in lactation and in the regulation of reproductive function, this hormone affects multiple aspects of human homeostasis. Recently has been attracting attention for its properties in energetic metabolism.

Objectives: To describe prolactin effects in glucose metabolism and adipose tissue function.

Methods: Systematic search in PubMed database of the original articles or systematic reviews published until May 2013. The search terms used were: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» and «dopaminergic tone»,

Keywords:

Prolactin

Metabolism

Adipose tissue

Obesity

Diabetes

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: daniela.guelho@hotmail.com (D. Guelho).

Conclusions: Prolactin affects several key aspects of energy homeostasis. This hormone influences β cell mass, insulin sensitivity and adipocytes structure and function through autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. Under pathological conditions, especially in the presence of prolactinomas, hyperprolactinemia seems to contribute to the development of pathologies as diabetes mellitus and obesity. The reduction of the dopaminergic tone, resulting from maintained hyperprolactinemia, represents the most consensual hypothesis to integrate many of the metabolic abnormalities observed in patients with prolactinomas. In these patients, treatment with dopaminergic agonists conditions significant metabolic parameters improvement, namely a reduction in insulin resistance, improvement in glycemic control and weight loss. Thus, this review highlights the importance of an accurate evaluation of the metabolic profile of patients with prolactinomas allowing it to be considered in therapeutic decisions.

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

Introdução

A prolactina tem como funções «clássicas» ser fator regulador do desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez e fator de estimulação maior para a lactação no período após o parto – efeitos lactogénico e galactopoético¹. Porém, nos últimos anos, têm-lhe sido atribuídas muitas outras propriedades, parecendo afetar diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas funções no metabolismo.

Com a presente revisão, os autores visam analisar o efeito desta hormona no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo, bem como a eventual associação da hiperprolactinemia patológica com o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus ou a obesidade.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa sistemática na base de dados Medline/Pubmed, utilizando as palavras-chave «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine». Foram incluídos apenas artigos publicados em inglês e português. Dos 226 artigos encontrados, atendendo ao interesse clínico e tipo de estudo, a revisão fundamentou-se maioritariamente nos 116 artigos referenciados, incluindo estudos observacionais, estudos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e relatos de casos clínicos.

Características genéticas e moleculares da prolactina e do seu recetor

Descoberta no final de 1960, pelo endocrinologista canadiano Dr. Henry Friesen², a prolactina humana manteve-se alvo de intensa investigação, com a identificação progressiva de características moleculares e fisiológicas únicas.

Esta hormona pertence à família somatotropina/prolactina, uma vasta família de proteínas que inclui a somatotropina, lactogénios placentares, proteínas *prolactin-like* ou *prolactin-related*, proliferinas e proteínas *proliferin-related*. O gene que codifica a prolactina humana localiza-se no cromossoma 6 p22.2–p21.3, e consiste em 5 exões codificantes, um exão não codificante e 4 intrões³. Após processamento origina um polipeptídeo maturo de 199 aminoácidos, com um peso molecular de 23kDa⁴.

Apesar de ser maioritariamente segregada pelos lactotrófos hipofisários, encontram-se identificadas muitas fontes extra-hipofisárias de prolactina, incluindo linfócitos, fibroblastos cutâneos, cérebro, glândula mamária, decídua, glândula prostática e tecido adiposo. A transcrição do gene da prolactina, controlada por 2 regiões promotoras independentes, difere consoante esta ocorra na hipófise ou nos restantes órgãos. Na hipófise, inicia-se a partir do promotor de transcrição 1 b, maioritariamente controlado pelo fator de transcrição Pit-1⁵, nos tecidos extra-hipofisários, a partir do

exão 1 a, cujo mecanismo de controlo ainda não se encontra totalmente caracterizado. A transcrição extra-hipofisária de prolactina origina um mRNA mais longo em 150 nucleótidos que, associado a eventuais modificações pós-translacionais ou ao *splicing* alternativo do RNA mensageiro (mRNA), culminam na produção de múltiplas variantes da prolactina podendo associar diferentes funções¹. A própria estrutura final da hormona pode ainda sofrer alterações: glicosilação, fosforilação ou desaminação, bem como formar dímeros, polímeros ou agregados moleculares.

Por outro lado, as funções biológicas desta hormona também estão dependentes da localização e estrutura dos seus recetores específicos. O recetor clássico de prolactina é membro da família dos recetores das citocinas classe 1, uma família de proteínas transmembranares de passagem simples que transduzem sinais após fosforilação pelas cinases citoplasmáticas. O gene do recetor da prolactina localiza-se no cromossoma 5 p14–p13.2, e consiste em 8-9 exões codificantes e 2 exões não codificantes⁶. Este recetor encontra-se expresso em múltiplos tecidos, como: glândula mamária, gónadas, fígado, rins, suprarrenais, cérebro, coração, pulmões, hipófise, útero, sistema musculoesquelético, pele e células do sistema imunitário. A transdução de sinal ocorre após a ligação da prolactina ao recetor, causando a sua dimerização e consequente ativação da JAK2, que fosforila os resíduos de tirosina e proporciona locais de ligação para diversas proteínas sinalizadoras, destacando-se as *signal transducers and activators of transcription* (STAT), particularmente as STAT5. As STAT, como fatores de transcrição citoplasmática latentes, separam-se deste complexo, formam homo ou heterodímeros, e translocam-se para o núcleo, onde ativam a transcrição gênica. Existem diferentes isoformas do recetor de prolactina: longas, intermédias e curtas. A proliferação celular é estimulada através da ativação das isoformas longas do recetor e, em menor grau, das isoformas intermédias, enquanto a ativação das isoformas curtas suprime o efeito das anteriores, produzindo heterodímeros incapazes de estimular a autofosforilação^{1,7}.

A natureza heterogénea das células produtoras, em associação com a expressão de recetores em praticamente todos os tecidos, suporta a ação pleiotrópica da prolactina com um papel duplo, como hormona e como citocina.

Mecanismos de controlo da secreção de prolactina

Os lactotrófos são células endócrinas únicas, com uma elevada atividade secretória basal primariamente sob um controlo tónico inibitório pela dopamina hipotalâmica, ao contrário do que acontece com as restantes hormonas ante-hipofisárias⁸. Para se manterem níveis estáveis de prolactina, é necessário um fluxo contínuo de dopamina, o que depende de uma taxa de síntese mantida⁸.

A dopamina é um neurotransmissor catecolaminérgico dominante no sistema nervoso central humano e que participa no controlo de uma variedade de funções, incluindo a cognição, a

emoção, a locomoção ativa, a fome e a saciedade. A nível periférico, modula a função cardiovascular e renal, a motilidade gastrointestinal, bem como o sistema endócrino, incluindo a secreção hipofisária⁹.

Entre os diversos sistemas reguladores dopaminérgicos cerebrais, aquele que desempenha um papel mais determinante na regulação hipotalâmica da libertação da prolactina inclui os neurónios tubero-infundibulares (TIDA), localizados no núcleo arqueado dorso-medial do hipotálamo médio-basal. Estes neurónios possuem terminais no sistema porta-hipofisário, libertando dopamina na eminência mediana¹⁰. Através da sua ligação a recetores próprios, que constituem em membros da família de recetores acoplados à proteína G, a dopamina atua inibindo a libertação de prolactina, a expressão do gene da prolactina e a proliferação dos lactotrofos. A inibição da libertação de prolactina ocorre em segundos após a ligação ao recetor D2. A inibição da expressão do gene da prolactina acontece em minutos a horas. A inibição da proliferação dos lactotrofos decorre em alguns dias e é mediada pelo bloqueio das funções do AMPc que, nos lactotrofos, são mitogénicas¹¹.

Existem ainda diversas substâncias que influenciam a secreção da prolactina, quer através de uma ação direta nos lactotrofos hipofisários quer através da sua ação nos neurónios dopaminérgicos hipotalâmicos. A tiroliberina (TRH), o peptídeo intestinal vasoativo, a serotonina, a vasopressina e a ocitocina podem estimular a secreção de prolactina^{12–16}. Por outro lado, a noradrenalina, o ácido gama-aminobutírico, a serotonina, a histamina, a somatostatina, as graninas, a colecistoquina, a orexina-A, a cortistatina e o óxido nítrico exercem efeitos inibitórios^{17–19}. A homeostasia da prolactina estabelece-se pelo equilíbrio entre a ação da dopamina como fator inibitório major e múltiplos fatores hipotalâmicos, sistémicos e locais, que estimulam ou inibem a sua secreção⁸.

A própria prolactina também influencia a síntese, metabolismo e secreção de dopamina. Esta hormona atua diretamente nos neurónios neuroendócrinos dopaminérgicos, que expressam recetores de prolactina²⁰, ativando-os e aumentando a secreção de dopamina. Associadamente, estimula a expressão genética²¹ e modula a fosforilação²² da tirosina hidroxilase, a enzima-chave na síntese dopaminérgica. O mecanismo pelo qual a prolactina acede aos neurónios dopaminérgicos ainda não se encontra totalmente estabelecido, podendo resultar de um processo mediado saturável, possivelmente envolvendo locais de ligação da prolactina no plexo coroide²³, ou da existência de uma barreira hemato-encefálica incompleta na eminência mediana ou no núcleo arqueado²⁴.

Este tipo de interação, designada «retrocontrolo de ansa curta» é a principal responsável pela manutenção da homeostasia da prolactina. Alguns estudos demonstraram que o aumento dos níveis de prolactina resultava num incremento da atividade dos neurónios TIDA²⁵. E, pelo contrário, uma diminuição nos níveis circulantes de prolactina reduzia a sua atividade²⁶. No entanto, posteriormente foram documentadas exceções a este mecanismo, nomeadamente, em situações de gravidez, lactação ou na presença de prolactinomas. Nestas circunstâncias, os neurónios dopaminérgicos tornam-se refratários, aumentando o limiar de prolactinemia^{5,26,27}. Este facto explica porque, apesar de a prolactina constituir um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, uma hiperprolactinemia mantida condiciona uma redução do tónus dopaminérgico central⁸.

Ações biológicas da prolactina

Apesar de a prolactina ter sido inicialmente associada à estimulação da produção de leite, com o respetivo nome estabelecido em concordância com essa função, ao longo dos anos a quantidade de funções que lhe foram atribuídas atingiu níveis surpreendentes. Atualmente, contabiliza mais de 300 funções

Tabela 1
Ações biológicas da prolactina

Reprodução	Impacto sobre a fertilidade (diminui secreção de GnRH, mais especificamente a sua secreção pulsátil) ²⁹ ; inibição da 5- α -reductase e da aromatase periféricas ^{30,31} ; influência na progressão da gravidez e na programação decidual ³²
Metabolismo	Promoção da esteroidogénese adrenal ³³ ; estimulação da 1- α -hidroxilase de 25(OH)D no rim; ³⁴ múltiplos efeitos no metabolismo glucídico e lipídico ^{35–41}
Osmorregulação	Diminuição da excreção renal de sódio e potássio através da inibição da NaK ⁺ ATPase ^{42,43} ; aumento da libertação de sódio de cloreto no suor; aumento da absorção intestinal de água e sal ^{28,44}
Imunorregulação	Estimulação da resposta imunitária (se níveis modestos); e inibição da imunidade (se níveis elevados, por exemplo, durante a gravidez) ^{45,46}
Outros	Principal hormona calciotrópica durante a gravidez e a lactação ⁴⁷ ; influência na neurogénese e nos mecanismos de reparação do sistema nervoso central ⁴⁸ , proteção contra o desenvolvimento de cardiomiopatia pós-parto ⁴⁹ , potenciação do desenvolvimento de hipertensão arterial ⁵⁰ , influência na resposta ao stress e à ansiedade ⁵¹ ; apesar de controverso, alguns estudos defendem que níveis muito elevados de prolactina poder-se-ão associar a um maior risco de carcinoma da mama e da próstata ^{52,53}

descritas²⁸. A tabela 1 ilustra, de uma forma simplificada e esquemática, algumas das muitas ações biológicas identificadas.

Apesar de alguma controvérsia, estudos em modelos animais e em humanos demonstraram que a prolactina afeta alguns dos principais processos metabólicos, quer de forma isolada quer em associação a funções noutros sistemas biológicos. De facto, existe evidência de que esta hormona exerce papéis fundamentais no desenvolvimento e função de 2 dos principais determinantes do equilíbrio energético corporal, o pâncreas endócrino e o tecido adiposo.

Efeitos da prolactina no metabolismo

Prolactina, metabolismo glucídico e diabetes mellitus

A massa de células β pancreáticas é mantida através de um equilíbrio dinâmico entre fenómenos de apoptose e de replicação celular⁵⁴. Quando ocorre um aumento da necessidade de insulina superior às flutuações fisiológicas normais, este equilíbrio é alterado de forma a aumentar a massa de células β , favorecendo a replicação celular em detrimento da apoptose. Este processo, normalmente lento, pode ocorrer mais rapidamente em situações de aumento rápido das necessidades de insulina, como na gravidez. Durante a gravidez, o aumento da massa de células β -pancreáticas constitui um mecanismo adaptativo que ocorre de forma a compensar a resistência à insulina própria deste estado. Huang et al. demonstraram que, durante a gravidez, a prolactina e os lactogénios placentares condicionavam alterações na massa de células β , com impacto na secreção de insulina e, indiretamente, nos níveis de glicose⁵⁵. Estudos experimentais, utilizando modelos de ratos «não grávidos», corroboraram este achado. Num estudo realizado em modelos experimentais, com deficiência de recetores de prolactina, verificou-se hipoplasia dos ilhéus e das células β , bloqueio da resposta secretória de insulina em resposta à glicose e o surgimento de intolerância discreta à glicose⁵⁶. Noutro estudo, comprovou-se que a infusão de prolactina potenciava a fosforilação do transdutor de sinal e ativador da STAT5, e suprimia a expressão dos níveis de *menin*, condicionando a proliferação das células β e o aumento da sua massa celular⁵⁷; exercia ainda um papel protetor da apoptose, através de uma inibição das vias controladas por genes da

família BCL2⁵⁸. Assim, foi documentado o papel fisiológico das hormonas lactogénicas na maturação, desenvolvimento e função dos ilhéus e das células β . Atualmente, está demonstrado que a prolactina se associa ainda um amplo espectro de ações insulino-trópicas nos ilhéus pancreáticos³⁵: aumenta a transcrição do mRNA em padrão bifásico (com um pico de ativação precoce, seguido de uma ativação prolongada) e os seus níveis pancreáticos^{37,59}; sobrerregula a expressão e atividade da glucocinase (a enzima que metaboliza a glicose nas células β), regulando a secreção de insulina⁶⁰.

Por outro lado, parece ainda existir um envolvimento do recetor da prolactina na regulação da sensibilidade à insulina. Estudos *in vitro* demonstraram que a sobre-expressão do recetor de prolactina aumentava a fosforilação da *proteína cinase B* (AKT)³⁸ e formava um complexo com o *insulin receptor substrat 1* (IRS1)⁶¹. Uma vez que a AKT e a IRS1 constituem os componentes principais da via de sinalização da insulina⁶², pressupõe-se um papel deste recetor na regulação da sensibilidade à insulina. A fosforilação destas proteínas parece ser respetivamente potenciada ou inibida, de acordo com a sobre-expressão ou subexpressão do recetor da prolactina⁶³. Associadamente, também as proteínas STAT, particularmente STAT5, foram recentemente identificadas na modulação da resposta à insulina^{63–65}. Estas proteínas constituem fatores de transcrição que desempenham papéis em diversos processos biológicos, entre eles, o desenvolvimento mamário, funções linfocitárias e promoção da adipogénese, sendo um dos principais efetores das vias de sinalização do recetor da prolactina^{63,65–67}. Estudos *in vivo* também comprovaram esta relação, com o aumento da expressão de recetores de prolactina a diminuir os níveis de glicemia em jejum e pós-prandiais, e a condicionar uma redução do Homeostasis Model Assessment para a insulinoresistência (HOMA-IR)⁶³. No estudo de Atmaca et al., os níveis de insulina, HOMA-IR e Homeostasis Model Assessment para a função das células beta pancreáticas (HOMA-B) mostraram ser significativamente superiores em mulheres com hiperprolactinemia, relativamente a um grupo controlo⁶⁸.

Desta forma, a prolactina parece influenciar tanto a função da célula β pancreática, como a sensibilidade à insulina promovendo um perfil metabólico mais favorável, com aumento da secreção de insulina e da sensibilidade à insulina. De facto, num estudo recente, níveis de prolactina fisiologicamente elevados estavam associados a valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e A1C inferiores⁶⁹. No entanto, os efeitos da elevação fisiológica dos níveis de prolactina e os da hiperprolactinemia patológica no metabolismo glucídico parecem ser diferentes.

Níveis de prolactina fisiologicamente elevados induzem mecanismos adaptativos de secreção de insulina mediada pela glicose, através da expansão das células β e do aumento da sensibilidade à insulina; também influenciam indiretamente a síntese de dopamina no hipotálamo, que, por si própria, contribui para uma melhoria da homeostasia energética e da glicose. Níveis de prolactina patologicamente elevados diminuem a secreção de insulina⁷⁰, exacerbam a resistência à insulina e diminuem o tónus dopaminérgico⁷¹. Park et al. demonstraram que, independentemente da dose administrada, a injeção de prolactina em ratos induzia um aumento da massa de células β : a injeção com doses baixas diminuía a apoptose das células β e a injeção de doses elevadas aumentava a sua proliferação⁷². No entanto, apenas naqueles em que se administraram doses baixas se verificava um aumento da expressão do GLUT-2 e da atividade da glucocinase, e, por conseguinte, o aumento da secreção de insulina. A injeção com baixas doses de prolactina diminuía ainda a produção hepática de glicose, refletindo uma melhoria da resistência hepática à insulina⁷¹, enquanto doses elevadas se associam a uma exacerbação da resistência hepática à insulina. Este mecanismo ajuda a explicar a resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus, descrito nos doentes com prolactinomas^{8,73–75}.

A redução da resistência à insulina e a melhoria dos parâmetros de controlo glicémico, em doentes com prolactinomas tratados com fármacos agonistas dopaminérgicos, corrobora esta associação. Berinder et al. mostraram uma melhoria da sensibilidade à insulina após 6 meses de tratamento em doentes com prolactinomas⁷⁰; neste estudo, verificou-se uma correlação significativa entre a melhoria da sensibilidade periférica à insulina, a redução dos níveis de prolactina e a dose de bromocriptina. Pijl et al. demonstraram uma redução da glicemia em jejum e dos níveis de A1C, e o aumento da sensibilidade hepática à insulina em doentes diabéticos tipo 2 obesos, tratados com bromocriptina durante 4 meses⁷⁶. Noutro estudo, foi inclusivamente demonstrado que a eficácia da bromocriptina na redução dos níveis de prolactina constituía, por si só, um fator preditivo da sua efetividade na redução da glicemia dos doentes com diabetes⁷⁷. Estes factos sugerem mecanismos subjacentes comuns.

A referir ainda que os potenciais efeitos da prolactina na patogénese da diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações também podem decorrer da influência desta hormona no metabolismo lipídico e no tecido adiposo. A hiperprolactinemia surge associada a uma redução dos níveis séricos de adiponectina, com consequente aumento da resistência à insulina e do risco de diabetes mellitus tipo 2⁷⁸.

Prolactina, tecido adiposo e peso corporal

O tecido adiposo constitui um órgão ativo que desempenha um importante papel na homeostasia metabólica e endócrina. Existem 2 tipos principais de tecido adiposo em mamíferos, o tecido adiposo branco e o castanho. Contrariamente ao tecido adiposo castanho, que possui um conteúdo mitocondrial escasso, o tecido adiposo castanho caracteriza-se por um conteúdo elevado de mitocôndrias⁷⁹, com um metabolismo maioritariamente dependente da captação de glicose⁸⁰. Esta característica permite-lhe um maior dispêndio calórico sob a forma de termogénese, exercendo influência sobre o peso corporal e a obesidade. Um outro tipo de adipócitos foi recentemente identificado, o adipócito bege; este parece ter origem nos adipócitos brancos, mas exibe características do tecido adiposo castanho (mitocôndrias, pequenas partículas lipídicas e capacidade termogénica)⁸¹.

Diversos autores identificaram recetores de prolactina no tecido adiposo^{82–84}. Assim, através de ações endócrinas, parácrinas ou autócrinas, a prolactina parece participar em múltiplos aspetos da biologia do tecido adiposo, incluindo a adipogénese, a lipólise e a libertação de adipocinas, como a adiponectina ou a leptina.

Efeitos morfofuncionais

Para se tornarem células funcionais, os pré-adipócitos entram em adipogénese, com paragem do ciclo celular e subsequente diferenciação terminal. A adipogénese é induzida por uma combinação de hormonas e componentes ativadores de AMPc, com ativação sequencial dos genes implicados na diferenciação adipocitária⁸⁵. Durante esta fase, verificou-se um aumento marcado da expressão de recetores da prolactina⁸⁶, que promovem a adipogénese, aparentemente, através de um aumento dos fatores de transcrição essenciais⁸⁷, nomeadamente o *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ). Este é um elemento regulador essencial na diferenciação dos adipócitos; nos pré-adipócitos parece ser influenciado pela prolactina, através da estimulação da STAT5⁸⁸. Permanece, no entanto, por esclarecer se a prolactina exerce função como agente complementar ou essencial na adipogénese, e qual o papel específico da hormona localmente produzida⁸⁶. No estudo de Auffret et al., a ausência da sinalização de prolactina induziria a formação de adipócitos beges⁸⁹, mostrando que esta hormona poderá também estar envolvida na diferenciação de tecido adiposo bege a partir de tecido adiposo branco.

Mas a prolactina parece afetar não só a estrutura, como também a função dos adipócitos. A acumulação de lípidos no tecido adiposo reflete um equilíbrio dinâmico entre a formação de triglicerídeos a partir dos ácidos gordos livres (AGL) e o seu metabolismo pela lipólise. A lipogénese promove a acumulação de lípidos através de enzimas-chave, como a *lipoprotein lipase* (LPL), a *fatty acid synthase* (FAS) e a *acetyl-CoA carboxylase* (ACC); a lipólise é essencialmente regulada pela *hormone-sensitive lipase* (HSL). Durante a lactação, ao aumento da lipogénese na glândula mamária, associa-se um mecanismo adaptativo de inibição do armazenamento lipídico no tecido adiposo periférico³⁹. O tecido adiposo periférico responde à prolactina através da subregulação de múltiplas enzimas metabólicas de captação de AGL e de glicose⁴⁰. Desta forma, a prolactina suprime a lipogénese no tecido adiposo, através da redução da atividade das 3 enzimas próprias, e inibe a remoção dos AGL em circulação, através da supressão da atividade da LPL no tecido adiposo. Associadamente, esta hormona vai inibir a remoção de glicose, quer através da redução da expressão de GLUT4 quer da inibição da lipogénese no tecido adiposo (através da síntese de AGL «de novo» a partir de fontes de hidratos de carbono)⁴⁰. Relativamente à influência da prolactina sobre a lipólise, o estudo de Brandebourg demonstrou que a prolactina poderá inibir a lipólise, através de uma ação directa nos adipócitos⁴¹. Utilizando adipócitos epididímais de ratos, foi verificado que a prolactina inibia quer a lipólise basal quer a estimulada por isoproterenol⁴¹. Porém, este efeito parece perder-se em situações de hiperprolactinemia, podendo contribuir para um aumento dos AGL e triglicerídeos observados nestes doentes^{90,91}.

Efeitos endócrinos

O tecido adiposo como órgão endócrino exerce funções através de múltiplas hormonas, sendo que a prolactina parece influenciar 2 das mais importantes: a adiponectina e a leptina.

A prolactina mostrou inibir a concentração sérica de adiponectina⁹², por influência na sua expressão e na secreção *in vitro*⁹³. No entanto, em humanos com prolactinomas não se verificou uma associação entre os níveis de prolactina e os níveis de adiponectina⁷⁰.

Relativamente à leptina, foi demonstrado um aumento dos seus níveis séricos em ratos com hiperprolactinemia⁹⁴. Esta é uma hormona com efeito sobre o apetite, o metabolismo e a reprodução. Os seus efeitos são mediados pela ação em receptores cerebrais no hipotálamo (ativando mecanismos que promovem um balanço energético negativo). Os níveis de leptina são influenciados pela percentagem de gordura corporal, sendo mais elevados no indivíduo obeso⁹⁵. A prolactina atua no tecido adiposo aumentando a síntese e secreção de leptina quer através de estimulação directa dos receptores de prolactina quer indiretamente, através do aumento das citocinas pró-inflamatórias⁹⁴. No entanto, apesar dos níveis de leptina se correlacionarem com o peso corporal, não foi demonstrada uma correlação entre os níveis desta hormona e os valores de prolactina^{91,96}.

Efeitos parácrinos e autócrinos

O tecido adiposo humano constitui um local de síntese e secreção de prolactina⁹⁷. Apesar de cada adipócito apresentar uma secreção com uma ordem de magnitude 4–5 vezes inferior à de um lactotrófo hipofisário, em doentes obesos a produção total de prolactina pelo tecido adiposo parece estar aumentada⁹⁸. No entanto, o tecido adiposo encontra-se envolvido por tecido conjuntivo com proteoglicanos ricos em sulfato de heparina, ao qual a prolactina se liga, fazendo com que a maior parte da prolactina produzida localmente fique retida⁹⁹. Poder-se-á especular que, quando produzida em grandes quantidades, alguma da prolactina atinja a circulação periférica, enquanto quando produzida em menor quantidade fique retida junto às células produtoras, transformando a prolactina num verdadeiro agente parácrino ou autócrino. Estudos

in vivo demonstraram um aumento da secreção de prolactina basal e pulsátil em mulheres pré-menopáusicas com obesidade visceral, comparativamente a mulheres magras⁹⁸. No entanto, os fatores que determinam as diferenças na capacidade dos adipócitos libertarem prolactina, no modo como são influenciados pela obesidade e no significado patológico destes achados, ainda não se encontram completamente esclarecidos. Uma linha celular derivada de células de lipossarcoma, LS14, possui muitas das propriedades dos pré-adipócitos e os genes específicos do adipócito, mas também a capacidade de produzir prolactina. Estas células poderão vir a ser utilizadas como um excelente modelo para clarificar as ações desta hormona no tecido adiposo¹⁰⁰.

Uma vez que o tecido adiposo constitui atualmente um reconhecido órgão endócrino e que a sua atividade parece desempenhar um importante papel na fisiopatologia da obesidade, poderá ser encontrada justificação para a associação dos prolactinomas com o desenvolvimento de obesidade e suas complicações^{91,100}. Vários estudos reportam peso corporal mais elevado em indivíduos com prolactinomas, particularmente do género masculino^{91,96,101}. Em algumas séries, a prevalência de obesidade e excesso ponderal atingem valores de 45 e 37%, respetivamente⁹¹.

A globalidade dos mecanismos fisiopatológicos que condicionam o aumento de peso em doentes com hiperprolactinemia ainda não se encontra totalmente elucidada, e diversas hipóteses independentes, ou complementares, têm sido equacionadas. A hipótese mais plausível, e que parece ser corroborada por múltiplos estudos, estaria associada à redução do tónus dopaminérgico. De facto, em doentes obesos, o tratamento com agonistas dopaminérgicos parece resultar numa redução da gordura corporal¹⁰², com perda de peso após normalização da prolactinemia^{103,104}. Alguns autores chegam mesmo a reportar maior benefício com a utilização de doses elevadas de agonistas dopaminérgicos, independentemente do grau de redução dos níveis de prolactina¹⁰⁵. No entanto, estes achados não reúnem consenso em todos os estudos publicados, sendo que em alguns não se verificam diferenças ponderais significativas após a instituição terapêutica^{96,106}. A referir que o efeito antidepressivo condicionado pela utilização de fármacos agonistas dopaminérgicos¹⁰⁷ também deve ser tido em conta, uma vez que também poderá contribuir para a redução ponderal nestes doentes.

Outro fator que justificaria um aumento de peso em doentes com prolactinomas seria o hipogonadismo, frequentemente associado. Os adipócitos e pré-adipócitos possuem receptores de androgénios e de estrogénios¹⁰⁸, tendo sido demonstrado um aumento da gordura corporal em mulheres com hipogonadismo¹⁰⁹. Através do desenvolvimento de hipogonadismo secundário, a hiperprolactinemia poderia influenciar a quantidade de gordura corporal. No entanto, apesar dos doentes com hipogonadismo apresentarem valores medianos mais elevados de prolactina, não se conseguiram demonstrar diferenças ponderais de acordo com a função gonadal⁹¹.

Outras hipóteses apontadas, algumas menos exploradas, incluem: (1) redução dos níveis de adiponectina¹¹⁰; (2) desenvolvimento de resistência à leptina⁶⁸; e (3) aumento da pressão hipotalâmica condicionada pela expansão suprasselar do tumor (defendida como mecanismo para o aumento de peso em doentes com macroprolactinoma¹⁰³ por alguns autores, que, no entanto, não foi corroborada noutros estudos⁹¹).

Papel metabólico do tónus dopaminérgico

A influência da atividade dopaminérgica central no metabolismo glucídico e no controlo do peso corporal continua a representar uma das questões mais desafiantes. Esta relação foi pela primeira vez levantada após a verificação de aumento de peso e resistência

à insulina, em doentes medicados com neurolépticos de ação antagonista dopaminérgica¹¹¹. Posteriormente, a utilização de técnicas de avaliação funcional cerebral (ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões) permitiu avaliar diretamente os recetores de dopamina cerebrais. Em doentes obesos, verificou-se uma redução na disponibilidade de recetores de dopamina¹¹² ou a presença de polimorfismos do recetor D2, condicionando alterações na ativação do operculum frontal, córtex órbito-frontal lateral e estriado¹¹³. Mais recentemente, esta relação foi corroborada pelo reconhecimento do efeito da bromocriptina no controlo glicémico, na perda ponderal e na melhoria da dislipidemia⁷⁶.

Em muitas espécies sazonalmente obesas (p.e. hamsters sírios), a dopamina constitui um fator regulador do aumento de peso sazonal¹¹⁴. Estes animais têm a capacidade de alterar o seu metabolismo de sensível para resistente à insulina em épocas específicas do ano, de forma a sobreviver aos longos períodos em que os alimentos escasseiam. Múltiplos mecanismos adaptativos vão permitir suprir as necessidades de glicose do sistema nervoso central durante os longos períodos de privação: aumento da resistência à insulina no músculo e no tecido adiposo, de forma a bloquear a captação de glicose e reduzir a sua utilização pelos tecidos periféricos; aumento da atividade lipolítica basal, fornecendo ácidos gordos aos tecidos periféricos que são utilizados como metabolito alternativo; e aumento da neoglicogénese, com a resistência hepática à insulina a promover a produção endógena de glicose e de VLDL. Este modelo assenta na hipótese do *thrifty gene*, que postula a existência de uma capacidade geneticamente determinada para desenvolver resistência à insulina e obesidade, de forma a conferir uma vantagem de sobrevivência¹¹⁵.

Estas alterações parecem ser decorrentes da adaptação dos ritmos neuroendócrinos mediados pela atividade neurotransmissora dopaminérgica e serotoninérgica no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e no hipotálamo ventromedial, com níveis de

dopamina mais baixos durante os períodos de resistência à insulina e sua normalização nos restantes períodos¹¹⁶. De facto, estudos experimentais comprovaram uma diminuição do tónus dopaminérgico associada a um aumento significativo da transmissão noradrenérgica no núcleo ventromedial hipotalâmico de animais sazonalmente obesos, comparativamente aos animais continuamente magros¹¹⁷. Nestes modelos, a infusão de noradrenalina nesta área cerebral promovia acumulação de gordura, hiperinsulinemia, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, sem associar hiperfagia^{118,119}. Contrariamente, a administração sistémica¹²⁰ e intracerebral¹²¹ de bromocriptina em animais resistentes à insulina condicionava uma diminuição dos níveis noradrenérgicos e serotoninérgicos no núcleo ventromedial, com consequente redução da gliconeogénese hepática e da lipólise no tecido adiposo, e com melhoria global da sensibilidade à insulina.

Desta forma, a redução do tónus dopaminérgico poderá permitir a integração de muitas das alterações metabólicas descritas em doentes com hiperprolactinemia mantida (p.e. prolactinomas). Sendo que a prolactina constitui um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, verificou-se que uma hiperprolactinemia mantida poderia inibir este efeito, reduzindo o tónus dopaminérgico central¹²². Apesar de carecer de uma confirmação definitiva, este mecanismo ajudará a explicar a existência de resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus e de obesidade nos doentes com prolactinomas. A utilização da bromocriptina como fármaco anti-diabético e a redução ponderal, descrita em doentes com prolactinomas farmacologicamente tratados, corroboram esta hipótese^{70,76,91,117,123,124}. Permanece, no entanto, muito difícil atribuir a melhoria dos parâmetros metabólicos reportada em doentes com prolactinomas tratados com agonistas dopaminérgicos, ao aumento do tónus dopaminérgico, à redução dos níveis de prolactina ou à conjugação de ambos os fatores.

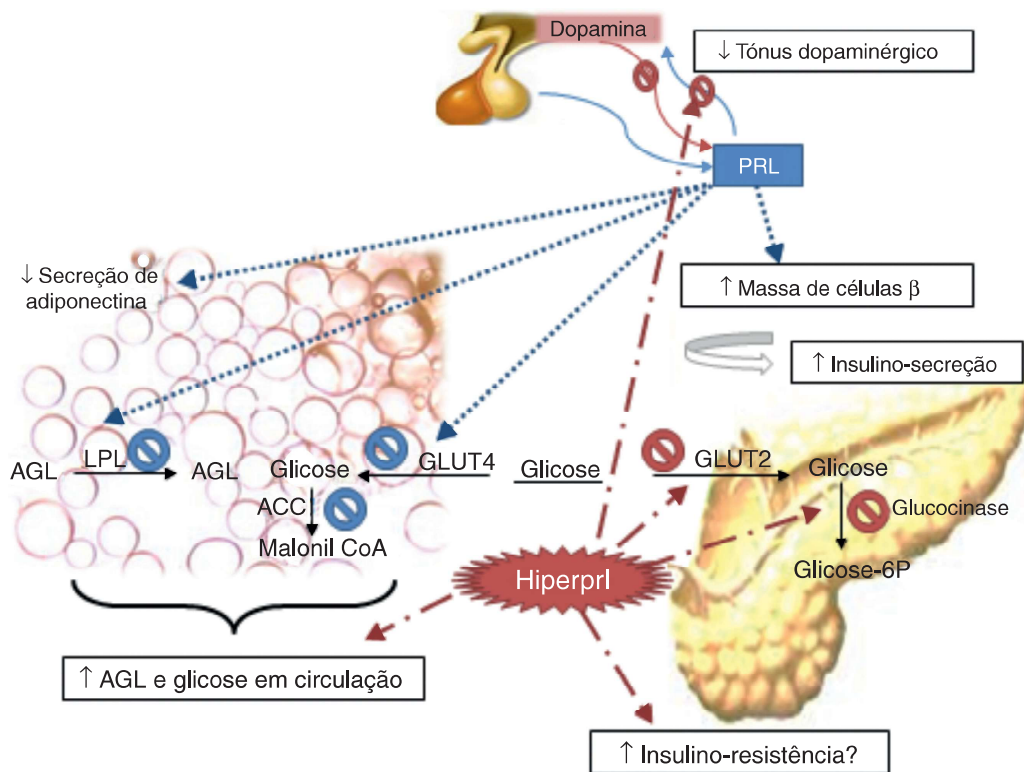


Figura 1. Principais efeitos da prolactina no metabolismo glucídico e lipídico.

ACC: acetil CoA carboxilase; AGL: ácidos gordos livres; HIPERPRL: hiperprolactinemia; Glicose-6P: glicose 6-fosfato; GLUT2: transportador de glicose tipo 2; GLUT4: transportador de glicose tipo 4; LPL: lipoproteína lipase; PRL: prolactina.

Conclusões

A prolactina possui características moleculares e fisiológicas únicas, e que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos.

A nível do metabolismo, particularmente glucídico e no tecido adiposo, parece condicionar aspetos-chave da homeostasia energética (fig. 1). Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina, e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Pelo contrário, em condições patológicas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico poderá constituir uma explicação unificadora das alterações metabólicas descritas.

Apesar de ser difícil diferenciar se a melhoria dos parâmetros metabólicos em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos resulta do aumento do tónus dopaminérgico, da redução dos níveis de prolactina ou da conjugação de ambos, os doentes parecem ter um «benefício metabólico» com o tratamento. Desta forma, o perfil metabólico dos doentes com prolactinomas deve ser adequadamente avaliado, considerado na tomada de decisão terapêutica e reavaliado ao longo do seu seguimento.

Conflito de interesses

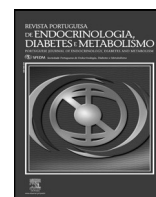
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzick TJ. Prolactin not only lactotrophin. A new view of the old hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435–43.
- Friesen H, Guyda H, Hardy J. The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;31(6):611–24.
- Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, et al. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *EMBO J*. 1984;3(2):429–37.
- Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1112–5.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523–631.
- Hu ZZ, Meng J, Dufau ML. Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41086–94.
- Chang WP, Ye Y, Clevenger CV. Stoichiometric structure-function analysis of the prolactin receptor signaling domain by receptor chimeras. *Mol Cell Biol*. 1998;18(2):896–905.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001;22(6):724–63.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189–225.
- Lyons DJ, Broberger C. TIDAL WAVES: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):420–38.
- Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):1–22, vii.
- Coiro V, Gnudi A, Volpi R, Marchesi C, Salati G, Caffarra P, et al. Oxytocin enhances thyrotropin-releasing hormone-induced prolactin release in normal menstruating women. *Fertil Steril*. 1987;47(4):565–9.
- Panerai AE, Petraglia F, Sacerdote P, Genazzani AR. Mainly mu-opiate receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology*. 1985;117(3):1096–9.
- Kato Y, Iwasaki Y, Iwasaki J, Abe H, Yanaihara N, Imura H. Prolactin release by vasoactive intestinal polypeptide in rats. *Endocrinology*. 1978;103(2):554–8.
- Noel GL, Dimond RC, Wartofsky L, Earll JM, Frantz AG. Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(1):6–17.
- Apfelbaum ME. Effect of serotonin on basal and TRH-induced release of prolactin from rat pituitary glands in vitro. *Acta endocrinol (Copenh)*. 1987;114(4):565–71.
- Baranowska B, Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L. Cortistatin and pituitary hormone secretion in rat. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(1):151–6.
- Molik E, Zieba DA, Myszal T, Romanowicz K, Wszola M, Wierzcchos E, et al. The role of orexin A in the control of prolactin and growth hormone secretions in sheep—in vitro study. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 9:91–100.
- Wedzony K, Chocyk A, Mackowiak M, Fijał K, Czyrak A. Cortical localization of dopamine D4 receptors in the rat brain—immunocytochemical study. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(2):205–21.
- Kokay IC, Grattan DR. Expression of mRNA for prolactin receptor (long form) in dopamine and pro-opiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus of non-pregnant and lactating rats. *J Neuroendocrinol*. 2005;17(12):827–35.
- Arbogast LA, Voogt JL. Hyperprolactinemia increases and hypoprolactinemia decreases tyrosine hydroxylase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nuclei, but not the substantia nigra or zona incerta. *Endocrinology*. 1991;128(2):997–1005.
- Ma FY, Grattan DR, Goffin V, Bunn SJ. Prolactin-regulated tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid expression in mediobasal hypothalamic cultures: The differential role of specific protein kinases. *Endocrinology*. 2005;146(1):93–102.
- Walsh RJ, Slaby FJ, Posner BI. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. *Endocrinology*. 1987;120(5):1846–50.
- Freeman ME, Smith MS, Nazian SJ, Neill JD. Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology*. 1974;94(3):875–82.
- Hokfelt T, Fuxe K. Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. *Neuroendocrinology*. 1972;9(2):100–22.
- Lamberts SW, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev*. 1990;70(2):279–318.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev*. 1985;6(4):564–89.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225–68.
- Calogero AE, Weber RF, Raiti F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, et al. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro. *Neuroendocrinology*. 1994;60(3):291–6.
- Tsai-Morris CH, Ghosh M, Hirshfield AN, Wise PM, Brodie AM. Inhibition of ovarian aromatase by prolactin in vivo. *Biol Reprod*. 1983;29(2):342–6.
- Haug E, Aakvaag A, Sunde A, Gautvik KM, Eik-Nes KB. Androgen metabolism and mechanism of action in prolactin secreting rat pituitary cells in culture. *J Steroid Biochem*. 1982;16(1):51–9.
- Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, et al. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2010;5(4):e10287.
- Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3103–11.
- Spanos E, Brown DJ, Stevenson JC, MacIntyre I. Stimulation of 1,25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1981;672(1):7–15.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):752–63.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(3):110–6.
- Fleener DE, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: Roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*. 2001;142(7):2805–10.
- Garcia-Martinez JM, Calcabrini A, Gonzalez L, Martin-Forero E, Agulló-Ortuño MT, Simon V, et al. A non-catalytic function of the Src family tyrosine kinases controls prolactin-induced Jak2 signaling. *Cell Signal*. 2010;22(3):415–26.
- Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. *Pituitary*. 2003;6(2):97–102.
- Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, Billig H, Ling C. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res*. 2009;41(10):747–51.
- Brandebourg TD, Bown JL, Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(2):408–13.
- Richardson BP. Evidence for a physiological role of prolactin in osmoregulation in the rat after its inhibition by 2-bromo-ergokryptine. *Br J Pharmacol*. 1973;47(3):623P–4P.
- Ibarra F, Crambert S, Eklof AC, Lundquist A, Hansell P, Holtback U. Prolactin, a natriuretic hormone, interacting with the renal dopamine system. *Kidney Int*. 2005;68(4):1700–7.
- Robertson MT. Prolactin, human nutrition and evolution, and the relation to cystic fibrosis. *Med Hypotheses*. 1989;29(2):87–99.
- Chavez-Rueda K, Hernandez J, Zenteno E, Leanos-Miranda A, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol*. 2005;116(2):182–91.
- Tomio A, Schust DJ, Kawana K, Yasugi T, Kawana Y, Mahalingaiah S, et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunol Cell Biol*. 2008;86(7):616–21.
- Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N. Is prolactin the cardinal calcitropic maternal hormone? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):395–401.

48. Modersheim TA, Gorba T, Pathipati P, Kokay IC, Grattan DR, Williams CE, et al. Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. *Neuroscience*. 2007;145(3):963–73.
49. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589–600.
50. Saruta T, Kawabe H, Fujimaki M, Nagahama S, Saito I, Kondo K. Prolactin, renin and catecholamines in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1983;5(4):531–41.
51. Jeffcoate WJ, Lincoln NB, Selby C, Herbert M. Correlation between anxiety and serum prolactin in humans. *J Psychosom Res*. 1986;30(2):217–22.
52. Damiano JS, Rendahl KG, Karim C, Embry MG, Ghoddsi M, Holash J, et al. Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(3):295–305.
53. Robertson FG, Harris J, Naylor MJ, Oakes SR, Kindblom J, Dillner K, et al. Prostate development and carcinogenesis in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*. 2003;144(7):3196–205.
54. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):375–8.
55. Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology*. 2009;150(4):1618–26.
56. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. Targeted deletion of the PRL receptor: Effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology*. 2002;143(4):1378–85.
57. Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*. 2007;318(5851):806–9.
58. Terra LF, Garay-Malpartida MH, Wailemann RA, Sogayar MC, Labriola L. Recombinant human prolactin promotes human beta cell survival via inhibition of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Diabetologia*. 2011;54(6):1388–97.
59. Brelje TC, Stout LE, Bhagoo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology*. 2004;145(9):4162–75.
60. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin-treated islets in vitro: Mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology*. 1996;137(5):1640–9.
61. Berlanga JJ, Gualillo O, Buteau H, Applanat M, Kelly PA, Ederly M. Prolactin activates tyrosyl phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol-3-OH kinase. *J Biol Chem*. 1997;272(4):2050–2.
62. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799–806.
63. Yu J, Xiao F, Zhang Q, Liu B, Guo Y, Lv Z, et al. Prolactin Receptor (PRLR) regulates hepatic insulin sensitivity in mice via STAT5. *Diabetes*. 2013;62(2):3103–13.
64. Lee JY, Muenzberg H, Gavrilova O, Reed JA, Berryman D, Villanueva EC, et al. Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. *PLoS One*. 2008;3(2):e1639.
65. Furth PA, Nakles RE, Millman S, Diaz-Cruz ES, Cabrera MC. Signal transducer and activator of transcription 5 as a key signaling pathway in normal mammary gland developmental biology and breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):220.
66. White UA, Stephens JM. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1–2):10–4.
67. Goffin V, Hoang DT, Bogorad RL, Nevalainen MT. Prolactin regulation of the prostate gland: A female player in a male game. *Nat Rev Urol*. 2011;8(11):597–607.
68. Atmaca A, Bilgili B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2013;44(3):756–61.
69. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974–80.
70. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199–207.
71. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair beta-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):564–74.
72. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):332–43.
73. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: A diabetogenic hormone. *Diabetologia*. 1977;13(2):99–104.
74. Serrì O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: Effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol*. 2006;64(4):366–70.
75. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2013;44(1):193–9.
76. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyasaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: A novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1154–61.
77. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol*. 2013;51(1):71–8.
78. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*. 2007;40(2):55–67.
79. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518–25.
80. Ma SW, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986;64(5):609–14.
81. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *Genes Dev*. 2013;27(3):234–50.
82. Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Edén S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1804–8.
83. Ling C, Hellgren G, Gebre-Medhin M, Dillner K, Wennbo H, Carlsson B, et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: Increases during lactation and in PRL-transgenic mice. *Endocrinology*. 2000;141(10):3564–72.
84. Symonds ME, Phillips ID, Anthony RV, Owens JA, McMillen IC. Prolactin receptor gene expression and foetal adipose tissue. *J Neuroendocrinol*. 1998;10(11):885–90.
85. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 1998;78(3):783–809.
86. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: Regulation of release and putative functions. *Diab Obes Metab*. 2007;9(4):464–76.
87. Stewart WC, Baugh JE Jr, Floyd ZE, Stephens JM. STAT 5 activators can replace the requirement of FBS in the adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(1):355–9.
88. Nanbu-Wakao R, Morikawa Y, Matsumura I, Masuho Y, Muramatsu MA, Senba E, et al. Stimulation of 3T3-L1 adipogenesis by signal transducer and activator of transcription 5. *Mol Endocrinol*. 2002;16(7):1565–76.
89. Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, et al. Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. *FASEB J*. 2012;26(9):3728–37.
90. Pelkonen R, Nikkila EA, Grahn B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol*. 1982;16(4):383–90.
91. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800–5.
92. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):1120–6.
93. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J*. 2006;53(4):555–62.
94. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1999;140(11):5149–53.
95. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TH, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292–5.
96. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: An insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77–84.
97. Zinger M, McFarland M, Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):689–96.
98. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4445–9.
99. Khurana S, Kuns R, Ben-Jonathan N. Heparin-binding property of human prolactin: A novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology*. 1999;140(2):1026–9.
100. Hugo ER, Brandebourg TD, Comstock CE, Gersin KS, Sussman JJ, Ben-Jonathan N. LS14: A novel human adipocyte cell line that produces prolactin. *Endocrinology*. 2006;147(1):306–13.
101. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96–104.
102. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol*. 2007;67(6):845–52.
103. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 006;136(15–16):254–258.
104. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol*. 1998;48(5):547–53.
105. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):845–52.

106. Delgrange E, Donckier J, Maiter D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol*. 1999;50(2):271.
107. Lemke MR. [Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings]. *Nervenarzt*. 2007;78(1):31–8.
108. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: Regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol*. 1998;274 Pt 1:C1645–52.
109. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, de Simone L, Orlandi R, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):414–7.
110. De Assuncao Alves Rodrigues LF, Campos SM, Miranda PA, Bizzi MF, Sales do Amaral PH, Giannetti AV, et al. Prolactinoma: A condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res*. 2012;44(11):832–8.
111. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: Expression of a thrifty genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*. 2003;480(1–3):125–31.
112. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci*. 2010;30(39):13105–9.
113. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 2010;50(4):1618–25.
114. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Suprachiasmatic nuclei monoamine metabolism of glucose tolerant versus intolerant hamsters. *Neuroreport*. 1999;10(10):2073–7.
115. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as syndromes of impaired genetic homeostasis: The thrifty genotype hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med*. 1998;42(1):44–74.
116. Cincotta AH. Hypothalamic role in the insulin resistance syndrome. Hansen B, Shaffir E, Eds. London, Taylor and Francis. 2001;p. 271-312.
117. Luo S, Meier AH, Cincotta AH. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters. *Neuroendocrinology*. 1998;68(1):1–10.
118. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance. *Neuroendocrinology*. 1999;70(6):460–5.
119. Cincotta AH, Luo S, Zhang Y, Liang Y, Bina KG, Jetton TL, et al. Chronic infusion of norepinephrine into the VMH of normal rats induces the obese glucose-intolerant state. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(2):R435–44.
120. Scislowski PW, Tozzo E, Zhang Y, Phaneuf S, Prevelige R, Cincotta AH. Biochemical mechanisms responsible for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonists. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):425–31.
121. Luo S, Liang Y, Cincotta AH. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters. *Neuroendocrinology*. 1999;69(3):160–6.
122. Voogt JL, Arbogast LA, Quadri SK, Andrews G. Tyrosine hydroxylase messenger RNA in the hypothalamus, substantia nigra and adrenal medulla of old female rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 1990;8(1):55–62.
123. DeFronzo RA. Bromocriptine: A sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789–94.
124. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1697–701.



Revisão

Fatores de interferência no estudo da função tiroideia



Sofia Gouveia^{a,*}, Fátima Leitão^b, Cristina Ribeiro^a e Francisco Carrilho^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^b Serviço de Patologia Clínica, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 23 de janeiro de 2013

Aceite a 25 de janeiro de 2016

On-line a 30 de março de 2016

Palavras-chave:

Estudo da função tiroideia
Fatores de interferência pré-analíticos
Fatores de interferência metodológicos
Patologia não tiroideia
Fármacos
Interferência imunológica

R E S U M O

Estão descritos múltiplos fatores de interferência pré-analíticos e metodológicos que podem influenciar os resultados do estudo da função tiroideia e dificultar a sua interpretação diagnóstica. Doseamentos hormonais anómalos, que não correspondam ao estado clínico do doente, devem sugerir a presença de um ou mais fatores de interferência. Neste contexto, devem ser instituídas as medidas adequadas no sentido de minimizar essa interferência e evitar investigação adicional desnecessária e/ou tratamento inapropriado.

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

Interference factors on thyroid function tests

A B S T R A C T

Several pre-analytical and analytical interference factors that could influence thyroid function test results and hamper its interpretation have been described. Abnormal results non-coincident with the patient clinical context might suggest that one or more interference factors are implied. Under these circumstances, appropriate actions should be taken, aiming to minimize that interference and prevent further unnecessary investigation and treatment.

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

Keywords:

Thyroid function tests
Pre-analytical interference
Analytical interference
Nonthyroid disease
Drugs
Antibody interference

Introdução

A tirotropina (*thyroid stimulating hormone* – TSH) é o marcador mais sensível e mais precocemente alterado na disfunção tiroideia (exceto se doença hipotálamo-hipofisária). Existe uma relação logarítmica inversa entre a TSH e a tiroxina (T4) livre. Cada indivíduo tem uma variabilidade reduzida dos níveis de T4 (variabilidade intraindividual) que estará contida dentro de um intervalo de referência mais amplo (variabilidade interindividual). Pequenas variações nos níveis de T4 livre repercutem-se de forma exponencial e inversa sobre a secreção de TSH (retrocontrolo negativo)^{1,2}.

Atualmente, o método mais utilizado no doseamento de TSH é o imunométrico de 3.^a geração, com sensibilidade funcional da ordem de 0,01–0,02 mUI/L, automatizado, rápido e fácil de executar^{2–6}.

Toda a T4 em circulação é secretada pela tiroide. No entanto, apenas 10–20% da triiodotironina (T3) provém diretamente da tiroide. A restante T3 é obtida a nível periférico (fígado, rim, músculo esquelético) por intermédio da ação da 5'-deiodinase sobre 35–40% da T4 circulante^{1,6–9}.

A 5'-deiodinase tipo 1 encontra-se presente no rim, fígado e tiroide, e a tipo 2 atua a nível do SNC, hipófise e tecido musculoesquelético¹⁰.

As hormonas tiroideias (HT) circulam maioritariamente ligadas às proteínas transportadoras. Cerca de 70–75% da T4 encontra-se acoplada à globulina ligadora da tiroxina (TBG), 10–20% à transferrina e 5–15% à albumina. A T4 liga-se com grande afinidade à

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sofiamgouveia@gmail.com (S. Gouveia).

Tabela 1
Classificação dos fatores de interferência

Fatores de interferência pré-analíticos
Fisiológicos
Patológicos
Iatrogênicos
Fatores de interferência metodológicos

TBG e à transtirretina. A avidéz de ligação à albumina é inferior, o que permite uma rápida transferência da T4 em circulação para os tecidos. Cerca de 70-75% da T3 é transportada pela TBG, e os restantes 25-30% pela albumina. Comparativamente com a T4, a T3 estabelece ligações de menor afinidade com as proteínas transportadoras. Aproximadamente 0,02-0,04% da concentração de T4 permanece na forma livre (T4 livre), enquanto 0,2-0,4% da T3 se apresenta também sob a forma livre (T3 livre)^{8,9,11-13}.

O aumento ou diminuição da concentração/afinidade da TBG acompanha-se de uma variação da concentração da T3 e T4 totais no mesmo sentido (efeito mediado pela TSH), de modo a restabelecer a concentração prévia das frações livres. O doseamento sérico da T3 e T4 livres (em vez da T3 e T4 totais) é vantajoso na medida em que reflete o verdadeiro estado metabólico do indivíduo e se mantém relativamente constante, sendo menos frequentemente influenciado pelos níveis das proteínas transportadoras^{4,6,11}.

Os doseamentos de T3 livre e T4 livre podem ser obtidos por 2 tipos de métodos: os diretos e os de estimativa. Os métodos diretos incluem uma primeira fase de separação física entre a fração livre e a ligada das HT (por diálise de equilíbrio, ultrafiltração ou filtração em gel), seguida de quantificação por um imunoensaio ultrasensível. São métodos não automatizados, tecnicamente exigentes, morosos e dispendiosos, sendo utilizados apenas em centros de investigação ou como métodos de referência para calibração inicial dos outros métodos de estimativa. Os resultados obtidos pelos métodos diretos podem ser influenciados pelo pH e temperatura a que decorreu a análise, diluição da amostra, presença de inibidores da ligação às proteínas transportadoras e pela adsorção da hormona aos meios sólidos empregues pela técnica^{1,2,4,6}.

A quantificação das HT livres por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem no ultrafiltrado do soro encontra-se ainda em fase de implementação. No entanto, esta técnica parece promissora atendendo ao facto de ser mais fiável e sofrer menor interferência pelas proteínas de transporte, por comparação com os imunoensaios¹⁴.

Os métodos de estimativa englobam o índice T3/T4 livre e os imunoensaios. Atualmente, a maioria dos laboratórios clínicos recorre à utilização do método de imunoensaio para estabelecer uma estimativa dos níveis de T3 e T4 livres. São métodos automatizados realizados em condições que minimizem a diluição da amostra e que garantam a manutenção do equilíbrio da relação fração livre/ligada das HT. Os resultados podem ser influenciados pela presença de autoanticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 e de alterações da concentração ou da afinidade de ligação das proteínas transportadoras^{1,3,4,11,15}.

Na tabela 1 surge uma possível classificação dos fatores de interferência no estudo da função tiroideia.

Fatores de interferência pré-analíticos

Fisiológicos

Ritmo circadiano e fatores ambientais

A secreção de TSH é pulsátil, com maior frequência de pulsos no período noturno entre as 22 e as 4 horas. As moléculas de TSH libertadas durante este período correspondem a mais de 50% da secreção diária, mas são biologicamente menos ativas, pelo que

não promovem um aumento significativo imediato da secreção das HT^{6,8,9}.

A variabilidade intraindividual é superior para a TSH comparativamente com a T4, o que é atribuível ao facto da TSH apresentar menor semivida (60 minutos vs. 7 dias). O ritmo circadiano da secreção da TSH, com níveis mais baixos no período de tempo entre as 10 e as 16 horas pode contribuir, em menor grau, para justificar esta variabilidade¹.

O verão parece associar-se a níveis mais reduzidos de T3 e T4 total, ocorrendo o inverso no inverno⁸.

Verificou-se que, em doentes previamente submetidos a tiroidectomia, os níveis de T4 (livre e total) aumentavam 20% entre uma a 4 horas após a administração de levotiroxina. Aparentemente, os doseamentos de TSH ou T3 não são influenciados pelo momento de ingestão do fármaco. A estabilização em torno dos valores basais só ocorria cerca de 9 horas após a administração de levotiroxina, pelo que talvez se justifique recomendar aos doentes que a colheita seja efetuada antes da toma diária habitual (particularmente nas situações de hipotiroidismo central, em que a terapêutica é ajustada com base nos níveis de T4 livre)^{1,11}.

Gravidez

O feto está dependente das HT maternas para suprir as suas necessidades. Essa dependência é absoluta até cerca das 10-12 semanas de gestação (quando a tiroide fetal inicia a produção autónoma de pequenas quantidades de HT); ao nascer cerca de 30% da T4 circulante fetal é de origem materna. A disfunção tiroideia na gravidez associa-se a repercussões importantes a nível materno e fetal. Para evitar erros na interpretação da função tiroideia numa mulher grávida torna-se necessário que os intervalos de referência de cada parâmetro reflitam as alterações fisiológicas associadas à gestação e que quando necessário se opte por métodos laboratoriais que minimizem interferências atribuíveis a esse contexto¹⁶⁻¹⁸.

Idealmente cada laboratório deveria definir, para cada trimestre de gravidez, os seus intervalos de referência para a TSH e T3/T4 livres e totais. Sendo inviável à maioria dos laboratórios o recrutamento de um número significativo de grávidas que permita estabelecer intervalos de referência específicos ajustados a cada trimestre para os diferentes parâmetros laboratoriais, estes optam geralmente por adoptar os intervalos de referência disponibilizados pela empresa fornecedora de reagentes e equipamentos. No entanto, estes valores de referência podem não ser extrapoláveis se a população-alvo diferir da população de referência em termos étnicos e de aporte de iodo^{16,19-21}.

Não é incomum que os laboratórios veiculem apenas informação relativamente aos intervalos de referência a considerar na «população não grávida». Nesse contexto, o clínico pode optar por recorrer aos valores de referência para a mulher grávida que têm sido difundidos pela comunidade científica (disponíveis apenas para a TSH, T3 e T4 totais). Relativamente às frações livres das HT, pode ser necessário (particularmente em mulheres grávidas com resultados anómalos da T3L/T4L obtidos por imunoensaio em discordância com a clínica e/ou com os resultados da TSH e/ou da T3/T4 totais) recorrer a métodos mais fiáveis como a diálise de equilíbrio, a ultrafiltração e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem. Os métodos mencionados são, no entanto, demasiado dispendiosos, demorados e complexos para serem utilizados por rotina¹⁶⁻²².

A produção placentar de gonadotrofina coriónica humana (hCG) inicia-se cerca de uma semana após a concepção. A concentração máxima de hCG é atingida por volta das 9-11 semanas de gestação, decrescendo posteriormente e estabilizando por volta das 20 semanas. Atendendo à semelhança molecular, a hCG atua como agonista dos recetores de TSH, estimulando a secreção de T3 e T4 e por conseguinte frenando a produção de TSH. A concentração de hCG correlaciona-se diretamente com a concentração de T3 e T4 livres,

que se eleva ligeiramente no 1.º trimestre e decresce no 2.º e 3.º trimestres (ainda que se mantenha dentro dos intervalos de referência). Verifica-se que a concentração de TSH varia no sentido inverso: diminui no 1.º trimestre e aumenta no 2.º e 3.º trimestres, ainda que não atinja o limite superior da normalidade estabelecido para mulheres não grávidas. As alterações laboratoriais mencionadas são mais significativas em gestações gemelares^{16–20}.

A American Thyroid Association (ATA) recomenda que, na ausência de intervalo de referência para a TSH fornecido pelo laboratório, se utilizem os seguintes intervalos: 0,1–2,5 mUI/L (1.º trimestre); 0,2–3,0 mUI/L (2.º trimestre) e 0,3–3,0 mUI/L (3.º trimestre). Mulheres de ascendência asiática ou africana têm níveis de TSH em média 0,4 mUI/L inferiores aos de mulheres caucasianas¹⁹.

O aumento dos níveis de estrogénios durante a gravidez condiciona um aumento da síntese hepática e da glicosilação da TBG, prolongando a semivida da molécula. Destas alterações resulta um aumento da concentração da TBG, com subsequente aumento de cerca de 50% das concentrações de T3 e T4 totais (comparativamente com a população de mulheres não grávidas). A elevação das concentrações de TBG, T3 e T4 totais é progressiva, estabilizando por volta das 20 semanas de gestação^{16–18,20,21}.

O aumento da concentração de TBG e a redução da concentração de albumina habitual em contexto de gravidez influenciam também os doseamentos por imunoensaio de T3 e T4 livres, condicionando respetivamente valores falsamente elevados ou reduzidos. Alguns autores recomendam a criação de intervalos de referência ajustados ao trimestre de gravidez, ao aporte de iodo da população estudada e ao método utilizado, a definir por cada laboratório. Por oposição ao que se verifica com a TSH e T3/T4 totais, não se encontram estabelecidos intervalos de referência bem definidos e globalmente aplicáveis para os parâmetros T3 e T4 livre^{16–22}.

A ATA recomenda a utilização da cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em *tandem* no dialisado ou ultrafiltrado da amostra sérica como método ideal para a determinação da T4 livre numa mulher grávida (grau de evidência A). Caso este método não esteja disponível, o resultado do doseamento de T4 livre fornecido pelo laboratório deve ser interpretado de forma crítica, tendo em consideração possíveis limitações inerentes à técnica utilizada¹⁹.

Estados de jejum a inanição

Decorrente da necessidade de minimizar o dispêndio energético, o eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu é inibido. Constata-se uma diminuição da secreção da TRH e (subsequentemente) da TSH, mediada pelo decréscimo dos níveis de leptina. Paralelamente, a glicosilação anómala da TSH limita a sua atividade biológica de estimulação da síntese de HT; a capacidade da 5'-deiodinase de converter T4 em T3 encontra-se também comprometida. Estas alterações determinam uma redução dos níveis de T3 (total e livre)^{7,23}.

Transitoriamente (nas primeiras 2 semanas), o jejum promove um aumento dos níveis de ácidos gordos livres (AGL), mobilizando a T4 previamente ligada a proteínas transportadoras, com ligeira repercussão sobre os níveis de T4 livre. A longo prazo, a desnutrição mantida induz diminuição da concentração da TBG e T4 total⁷.

Patológicos

Non-thyroidal illness syndrome

Cerca de 40–75% dos doentes hospitalizados apresentam alterações analíticas compatíveis com *non-thyroidal illness syndrome* (NTIS), entidade clínica por vezes designada por síndrome de T3 baixa ou *euthyroid sick syndrome*. Contudo, apenas uma fração residual destes doentes (inferior a 1%) apresenta verdadeira disfunção

tiroideia. Os sintomas sugestivos de disfunção tiroideia são inespecíficos, podendo coincidir com as manifestações clínicas inerentes às patologias concomitantes^{7,9,23,24}.

A NTIS é comumente diagnosticada em contexto de diabetes *mellitus* com controlo metabólico não otimizado, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, cirurgia major ou traumatismo. Caracteriza-se pela presença de níveis séricos baixos de T3 (livre e total) e normais-baixos de T4 total. A T4L é geralmente normal. A elevação dos níveis de T4 (livre e total) pode ocorrer em situação de doença psiquiátrica aguda^{7,9,23,24}.

Na NTIS os níveis de TSH estão geralmente dentro do intervalo de referência, permitindo distingui-la da disfunção tiroideia. Podem contudo ser baixos na fase aguda (com ensaios de TSH de 3.ª geração os níveis serão ainda detetáveis, por oposição a uma situação de tirotoxicose) e elevar-se até às 20 mUI/L durante a recuperação. Níveis de TSH superiores a 20 mUI/L e de T4L baixos favorecem a hipótese de hipotiroidismo concomitante^{1,7,8,24}.

Em situações de sépsis ou de trauma, pode ocorrer aumento da atividade da 5'-deiodinase tipo 2 hipotalâmica, induzindo um aumento da produção local de T3 e subsequente inibição da produção de TRH. Um dos outros mecanismos associados à inibição da secreção de TRH (com inerente hipotiroidismo central) envolve a diminuição dos níveis de leptina em contexto de desnutrição²⁴.

A supressão da TSH pode ainda ser consequência da elevação da T4L (retrocontrolo negativo), do aumento das citocinas inflamatórias e da administração terapêutica de glicocorticoides ou de dopamina^{1,9,24}.

Para além da indução de um hipotiroidismo central previamente mencionado, vários mecanismos contribuem para níveis baixos de T3 (e eventualmente de T4) característicos da NTIS. Tradicionalmente considerava-se que os níveis baixos de T3 (livre e total) eram atribuíveis à diminuição da conversão da T4 em T3 por inibição das 5'-deiodinases tipo 1 e 2 (como consequência da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal e da secreção de citocinas que habitualmente ocorre em situações de *stress* pós-cirurgia, traumatismo, doenças sistémicas agudas ou crónicas). A verdadeira importância da eventual associação causal entre a inibição das 5'-deiodinases e os níveis de T3 tem sido recentemente questionada. Em contexto de doença aguda, a redução da concentração e da afinidade de ligação das proteínas transportadoras justifica um decréscimo nos doseamentos de T3 e T4 totais. Paralelamente, pode ocorrer depleção do ATP intracelular ou presença de substâncias plasmática (ex.: AGL) que interfiram com a ação dos transportadores celulares das HT, impedindo a sua entrada nas células^{1,3,7–9,23,24}.

A magnitude das alterações analíticas detetadas correlaciona-se com a gravidade da doença sistémica e com a probabilidade de sobrevivência. Níveis de T4 total baixos associam-se a elevada taxa de mortalidade. O recurso a terapêutica de substituição com levotiroxina é controverso. Presentemente esta opção terapêutica não é preconizada na medida em que não se associa a melhoria da taxa de sobrevivência e pode eventualmente induzir reações adversas significativas na ausência de um verdadeiro estado de hipotiroidismo (síndrome coronária aguda, arritmias). O tratamento específico da doença subjacente promove a regressão das referidas alterações analíticas, confirmando que o doente se encontra em eutiroidismo ou, pelo contrário, revelando um estado de hipo ou hipertiroidismo previamente oculto^{1,7,23}.

Sempre que possível (desde que não exista clínica francamente sugestiva de disfunção tiroideia), o estudo hormonal deve ser protelado até que o doente esteja completamente recuperado da patologia intercorrente¹.

Na ausência de terapêutica com dopamina ou glicocorticoides, o doseamento de TSH é o parâmetro analítico mais fiável. Deve ser interpretado conjuntamente com o doseamento de T4 livre ou total. Alterações congruentes de TSH e T4 sugerem verdadeira disfunção tiroideia primária. Anomalias incongruentes indiciam

NTIS (ou mais raramente disfunção tiroideia central). Níveis baixos de T3/T4 e de TSH podem sugerir a hipótese de hipotireoidismo central. Para estabelecer o diagnóstico diferencial entre hipotireoidismo central e NTIS será útil a avaliação da função adrenocortical. Este setor será dos primeiros a entrar em falência numa lesão hipotálamo-hipofisária; por oposição, estará ativado numa situação de stress que origine NTIS^{1,9}.

Valores de T4 livre alterados devem ser confirmados pelo doseamento da T4 total. Variações de T4 livre e total em sentidos opostos são normalmente justificadas pela patologia sistémica aguda e fármacos administrados. Nestes doentes, níveis normais ou elevados de T3 indiciam tirototoxicose (níveis diminuídos não excluem este diagnóstico)¹.

Torna-se portanto imperativo que o médico saiba aferir em que situações se justifica requisitar o estudo da função tiroideia, contextualizar os resultados atendendo à situação clínica do doente e concluir se a intervenção terapêutica é oportuna. Pretende-se que a NTIS não seja (indevidamente) tratada e que doentes com disfunção tiroideia (mas doseamentos hormonais espuriamente normais) sejam corretamente identificados²³.

Patologia renal

A síndrome nefrótica cursa com proteinúria. Caso coexista redução da taxa de filtração glomerular, a perda renal de TBG assume um impacto negativo significativo sobre a sua concentração sérica, com subsequente redução dos níveis de T3 e T4 totais. Verifica-se ainda menor atividade da 5'-deiodinase, com diminuição dos níveis de T3 livre e total^{7,13,23}.

O recurso à terapêutica com glicocorticoides nestes doentes constitui um fator de confundimento adicional, na medida em que inibe a secreção de TSH e a conversão de T4 em T3^{7,23}.

Na insuficiência renal crónica (IRC), a diminuição da concentração e da afinidade da TBG pelas HT determina uma redução dos níveis de T3 e T4 totais. Os níveis de T3L podem apresentar-se igualmente diminuídos, como consequência da redução da conversão de T4 em T3 e da acidose metabólica crónica habitualmente verificadas nesta situação^{7,13,23}.

A heparina administrada em contexto de hemodiálise pode justificar elevação da T4L^{7,23}.

Os níveis de TSH apresentam-se normais ou ligeiramente aumentados, na medida em que a glicosilação anómala de TSH nestes doentes prolonga a sua semivida plasmática^{7,23}.

As alterações associadas à IRC são normalmente revertidas após transplante renal, ainda que o uso crónico de glicocorticoides eventualmente constitua um novo fator de interferência⁷.

Patologia hepática

Na hepatite aguda, hepatite autoimune ativa crónica e cirrose biliar primária, a destruição dos hepatócitos leva à libertação de TBG para a circulação, contribuindo para a elevação da T3 e T4 totais. Os doentes com hepatite autoimune ativa crónica ou cirrose biliar primária podem apresentar concomitantemente disfunção tiroideia autoimune, que deve ser diagnosticada e tratada^{7,13,23}.

Doentes com cirrose apresentam normalmente níveis reduzidos de T3 (livre e total) e de T4 total, por oposição a níveis de T4 livre elevados. Esta apresentação analítica é justificada pelo facto do fígado ser o principal local de atuação da 5'-deiodinase tipo 1 e de síntese de albumina e TBG. Na medida em que a capacidade hepática de depuração de TBG (através da remoção de resíduos de ácido siálico) está comprometida, persistem em circulação moléculas de TBG com menor número de resíduos de ácido siálico e subsequente menor afinidade pela T4. O contributo de moléculas inibidoras da ligação da T4 à TBG para o padrão de elevação da T4L, sugerido por alguns estudos, é controverso^{7,23}.

Patologia infecciosa

A secreção de TSH (e inerente produção de HT) é inibida pelas citocinas habitualmente produzidas em contexto de sépsis (nomeadamente interleucina-1 β [IL-1 β], recetor solúvel da IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral- α [TNF- α] e fator nuclear- κ B [NF- κ B])⁷.

A desnutrição decorrente da infeção contribui para a redução da secreção de TSH, de HT e da conversão periférica de T4 em T3^{7,23}.

Resultante do efeito das citocinas e da desnutrição, o padrão analítico destes doentes caracteriza-se por níveis diminuídos de TSH, T3 (livre e total) e de T4 total. A T4L pode estar diminuída, normal ou ligeiramente aumentada (as últimas hipóteses podem verificar-se caso o impacto da redução da capacidade de ligação à TBG e da depuração por inibição da 5'-deiodinase seja significativo)^{7,23}.

Na fase mais avançada da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) pode constatar-se uma elevação da concentração da TBG e subsequentemente da T4 total. O aumento da síntese hepática e eventuais alterações na glicosilação da TBG justificam o referido padrão analítico. Níveis de T3 baixos, observados em fases muito avançadas da doença, associam-se a taxas de mortalidade mais elevadas^{7,13}.

Patologia tumoral

A maioria das alterações analíticas da função tiroideia presentes nestes doentes é justificável pelo envolvimento multissistémico, desnutrição associada e terapêutica instituída²³.

Os tumores trofoblásticos (coriocarcinoma e mola hidatiforme), ao libertarem grande quantidade de hCG (mimetiza a ação da TSH) induzem hipertireoidismo, com elevação dos níveis de T3 e T4 e frenagem da TSH. Adicionalmente a mola hidatiforme promove um estado de hiperestrogenismo endógeno, com o aumento da TBG a contribuir para a elevação da T3 e T4 totais^{8,13,23}.

O carcinoma hepatocelular induz aumento da síntese de TBG, provocando elevação da T3 e T4 totais^{13,23}.

Os tumores hepáticos e os tumores endócrinos do pâncreas secretam transtirretina. Associam-se a elevação da T4 total (sem influência sobre o doseamento da T3 total) caso o aumento da síntese desta proteína transportadora seja considerável^{9,13}.

Patologia psiquiátrica

Está descrito um estado de hipertiroxinemia transitória na fase aguda de algumas doenças psiquiátricas (nomeadamente a depressão maior e psicoses). A remissão ocorre até 2 semanas após o início do tratamento dirigido à psicopatologia de base²³.

Caracteriza-se pela elevação dos doseamentos de T4 (livre e total), com níveis normais de TSH e T3. Pensa-se que este padrão analítico esteja relacionado com a redistribuição para a circulação da T4 previamente armazenada no fígado²³.

Doenças hereditárias que condicionam alteração da concentração ou da afinidade das proteínas transportadoras de hormonas tiroideias

As patologias associadas a redução da concentração ou da afinidade da transtirretina e da albumina não condicionam variações na concentração total das HT, pelo que não serão discutidas neste artigo¹³.

As síndromes hereditárias associadas a alteração da concentração/afinidade das proteínas transportadoras são de transmissão ligada ao X (TBG) ou autossómica dominante (transtirretina/albumina)¹³.

A deficiência total de TBG tem uma incidência de um caso por cada 15.000 recém-nascidos do sexo masculino. Pode ocorrer por dupla mutação pontual *missense* (que determina substituição do aminoácido leucina por prolina na posição 227 e do aminoácido leucina por fenilalanina na posição 283) ou por mutações *frameshift* (associadas a interrupção prematura da proteína a nível do

aminoácido na posição 167 ou 374). Esta patologia caracteriza-se por níveis muito reduzidos de T3 e T4 totais¹³.

A deficiência parcial da TBG ocorre em média uma vez em cada 4.000 nascimentos do sexo masculino e é atribuída a variantes da TBG. As mutações pontuais *missense* implicadas contribuem para a redução da estabilidade e eventualmente da capacidade de ligação da proteína. Os níveis de T3 e T4 totais encontram-se reduzidos em doentes com variantes *Gary, Montreal, Quebec* ou *Aborigine*. Nas variantes *San Diego* e *Slow* observa-se repercussão exclusivamente sobre a concentração da T4 total.¹³

Um em cada 25.000 recém-nascidos do sexo masculino tem critérios de diagnóstico de excesso hereditário de TBG. O padrão analítico inerente caracteriza-se por elevação muito significativa dos níveis de TBG, T3 e T4 totais¹³.

Na hipertiroxinemia disalbuminémica familiar existe em circulação uma variante da albumina com aumento da afinidade pela T4 (e eventualmente pela T3 em algumas isoformas), com repercussão sobre o(s) respetivo(s) doseamento(s). Estas variantes apresentam também aumento da afinidade pelos análogos da T4 marcados, podendo condicionar estimativas falsamente elevadas de T4 livre (principalmente no imunoensaio de passo único). O recurso a imunoensaios de passo duplo ou a diálise de equilíbrio seguida de imunoensaio permite doseamentos de T4 livre mais fiáveis nos doentes com esta patologia^{1,11,13,15}.

A hipertiroxinemia associada à transtirretina é causada por uma variante (substituição da treonina pela alanina no codão 109), com maior afinidade pela T4, induzindo por vezes elevação da T4 total¹³.

O eutiroidismo pode ser confirmado em todas as patologias mencionadas nesta subsecção, através do doseamento da TSH e das frações livres das HT (por métodos não afetados por alterações das proteínas transportadoras, nomeadamente por diálise de equilíbrio, ultrafiltração e filtração em gel). O recurso a métodos de estimativa do doseamento de T3/T4 livre será falseado na presença de concentrações anómalas das proteínas transportadoras. Por outro lado, a coexistência destas doenças em indivíduos que desenvolvam tirotoxicose ou hipotiroidismo poderá minimizar as alterações analíticas (caso se recorra ao doseamento da T3 e T4 totais), dificultando a sua interpretação e protelando o diagnóstico e tratamento adequados¹³.

Início recente de terapêutica direcionada para a disfunção tiroideia e/ou má adesão ou estados de malabsorção

Atendendo à semivida longa da T4 (7 dias), são necessárias cerca de 4-12 semanas de tratamento/equilíbrio mantido para que a TSH normalize. Em doentes com hipo ou hipertiroidismo grave, a TSH persiste inadequadamente elevada ou frenada durante vários meses após a regularização dos doseamentos de T3 e T4. Portanto, face a uma situação de instabilidade da função tiroideia (tratamento recente com levotiroxina, anticorpos de síntese ou ¹³¹I), o doseamento da T4L é melhor marcador analítico do que a TSH^{1,8,9}.

Doentes com omissão frequente das tomas de levotiroxina podem apresentar níveis de TSH e T4 livre discordantes. Se a prescrição apenas é cumprida nos dias que antecedem o controlo analítico (com recurso à dose habitual ou a sobredosagem), os doentes podem apresentar níveis de T4L respetivamente normais ou aumentados, com persistência de TSH elevada^{1,8,15}.

A cirurgia intestinal pode induzir malabsorção, resultando num padrão analítico caracterizado por TSH aumentada e T4 e T3 diminuídos. Estas alterações mantêm-se após o início da terapêutica de substituição⁸.

Iatrogénicos

O consumo de fármacos pode constituir-se como fator de interferência no estudo da função tiroideia. A interferência concretiza-se através da modulação da secreção de TSH, da síntese, secreção,

distribuição e metabolização das HT, e da concentração e afinidade de ligação das proteínas transportadoras²³.

Fármacos que interferem com a absorção das hormonas tiroideias

A administração de levotiroxina deve preceder a refeição, com um desfasamento mínimo de 4 horas da restante medicação ou suplementos vitamínicos. Caso se opte pela administração à hora de deitar, a última refeição deve ter ocorrido 2 horas antes. É particularmente reconhecida a interferência de algumas substâncias sobre a absorção de levotiroxina, nomeadamente o sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina e proteínas derivadas de soja^{1,8}.

Fármacos que interferem com o metabolismo das hormonas tiroideias

Redução do metabolismo das hormonas tiroideias.

Amiodarona. As alterações analíticas condicionadas pela amiodarona são atribuíveis à libertação de iodo para a circulação (37% da molécula é constituída por iodo). Uma dose diária de 100-600 mg de amiodarona (absorção variável entre 22-80% e biodisponibilidade de 40%) disponibiliza 3-21 mg de iodo, o correspondente até 140 vezes a dose diária recomendada (150 µg). Sendo uma molécula lipofílica, a amiodarona acumula-se em vários tecidos, tendo uma semivida de 40 dias (o seu metabolito ativo – desetilamiodarona – tem uma semivida de 57 dias)^{7,10,23}.

A 5'-deiodinase tipo 1 é inibida e por conseguinte os doentes apresentam níveis de T3 diminuídos e de T4 aumentados. A amiodarona promove também a inibição da 5'-deiodinase tipo 2, com diminuição do transporte intracelular de T4 e da ligação da T3 aos recetores hipofisários. Estas alterações conjugam-se para induzir ligeira elevação da TSH. Estes efeitos são transitórios, com normalização após meses de tratamento com amiodarona. Regista-se uma lentificação do metabolismo da T4, pelo que os níveis de T4 (livre e total) persistem ligeiramente elevados a longo prazo^{7,10,23}.

A maioria dos doentes tratados com amiodarona mantém-se em eutiroidismo. No entanto, o fármaco pode, *per se*, determinar um quadro de verdadeira disfunção tiroideia. O hipotiroidismo afeta 5-25% dos doentes (a frequência decai para 5-10% em doentes em tratamento há mais de um ano) e a tirotoxicose 2-10%^{7,8,10}.

O hipotiroidismo induzido pela amiodarona é mais frequente em mulheres (1,5 ♀:1 ♂), regiões com aporte adequado de iodo e indivíduos com anticorpos antitiroideos. O excesso de iodo intratiroideu vai promover o efeito de Wolff-Chaikoff, ou seja, a inibição da oxidação do iodeto pela tiroperoxidase da célula folicular tiroideia em iodo (que seria incorporado nos resíduos de tirosina da molécula de tiroglobulina)¹⁰.

A tirotoxicose induzida pela amiodarona é mais frequente em homens (1 ♀:3 ♂), e áreas geográficas com deficiência em iodo. Subdivide-se em 2 tipos¹⁰.

A tirotoxicose induzida pela amiodarona tipo 1 é atribuível ao efeito Jod-Basedow (o excesso de iodo favorece a autonomia da glândula tiroideia), sendo mais frequente em doentes com antecedentes de patologia tiroideia, nomeadamente doença de Graves e bécio difuso ou multinodular. A tirotoxicose induzida pela amiodarona tipo 2 decorre de um processo de tiroidite (com destruição das células tiroideias e libertação hormonal para a circulação), mais comum em indivíduos sem doença tiroideia prévia^{1,10}.

Atendendo à inibição da 5'-deiodinase tipo 1 pela amiodarona, a T3 será melhor marcador da gravidade da tirotoxicose que a T4 (a T4 estará aumentada mesmo em doentes em eutiroidismo). Pela diminuição da conversão de T4 em T3 e pelo efeito antiadrenérgico da amiodarona, estes doentes podem apresentar-se assintomáticos ou minimamente sintomáticos^{1,10}.

Glicocorticoides. Os efeitos dos glicocorticoides dependem da dose e via de administração dos fármacos. As interferências são

mais comuns quando são empregues doses elevadas de glicocorticoides, podendo manifestar-se entre 24-36 horas após o início da terapêutica. Inibem a secreção de TSH (dificultando o diagnóstico de uma situação de hipotireoidismo primário), diminuem a concentração e capacidade de ligação da TBG e a conversão de T4 em T3. O resultado final são níveis baixos ou muito baixos de T3, níveis baixos de TSH e T4 total e ligeiramente reduzidos a normais de T4 livre^{1,7,8,23}.

Propranolol. O propranolol exerce um efeito mínimo de inibição da 5'-deiodinase, com redução de T3 (dose-dependente), preservando níveis normais de TSH^{7,8,23}.

O bloqueio de conversão de T4 em T3, reduzindo os níveis de HT circulantes e a sua atividade periférica justifica a utilização de propiltiouracilo, glicocorticoides e propranolol no tratamento da crise tirotoxicosa⁹.

Agentes de contraste iodado. Os agentes de contraste iodado inibem as 5'-deiodinases tipo 1 e 2. Deste modo, elevam ligeiramente a T4 sérica e diminuem os níveis séricos de T3 e a produção local de T3 a nível hipofisário, com subsequente aumento da secreção da TSH. O uso de contraste iodado pode agravar situações de hipotireoidismo prévio. Grandes doses de iodo podem desencadear tirotoxicose em doentes com potencial função tiroideia autónoma^{7,8}.

Aumento do metabolismo das hormonas tiroideias. A fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital estimulam a captação e metabolização hepáticas da T4 e T3 (em parte através da ação da 5'-deiodinase). Doses supraterapêuticas inibem a ligação da T4 à TBG, com aumento agudo da T4 livre. Globalmente, os doentes apresentam níveis de T4 (livre e total) ligeiramente diminuídos, T3 (livre e total) normais ou ligeiramente reduzidos e TSH normal^{1,7,8,23}.

Fármacos que influenciam a concentração da globulina ligadora da tiroxina

O uso de estrogénios e de tamoxifeno (modulador seletivo dos recetores de estrogénios) origina um aumento da concentração da TBG e, associadamente, da T3 e T4 totais, sem interferir com os níveis de TSH, T3 e T4 livres. Os estrogénios (exceto se administrados por via transdérmica), induzem aumento da síntese e glicosilação da TBG, diminuindo a sua depuração^{3,6,8,9,11,13,23}.

O consumo de heroína, metadona, mitotano, clofibrato e 5-fluorouracilo condicionam um padrão analítico similar^{3,6,8,9,11,13,23}.

Os androgénios (nomeadamente os esteroides anabolizantes) diminuem a concentração da TBG e por conseguinte a de T3 e T4 total, sem influenciar os níveis de TSH e de T3 e T4 livres. Efeito semelhante é originado pelo uso de L-asparaginase (fármaco anti-neoplásico), danazol, ácido nicotínico e glicocorticoides^{3,6,8,9,13,23}.

Fármacos que interferem com a secreção de TSH

O uso prolongado (dias) de dopamina inibe a secreção de TSH, com subsequente redução dos níveis de T3 e T4 (livres e totais). Este fármaco induz uma situação de hipotireoidismo secundário, pelo que o prognóstico geral do doente melhora se for instituída terapêutica de substituição com levotiroxina^{6,7,23}.

À semelhança dos glicocorticoides, o uso de dopamina ou de bromocriptina num doente com hipotireoidismo primário dificultará o correto diagnóstico etiológico, atendendo a que a redução da concentração de HT poderá acompanhar-se de níveis normais de TSH^{8,23}.

O uso de anfetaminas estimula a secreção de TSH, com subsequente aumento de T4 (livre e total)²³.

O uso crónico de análogos da somatostatina (octreotido)/agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) ou de antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida) respetivamente inibe ou estimula a secreção da TSH. No entanto, a magnitude desta interferência não é suficiente para causar disfunção tiroideia^{6,8,9}.

Fármacos que competem com as hormonas tiroideias pela ligação à globulina ligadora da tiroxina

As doses habitualmente prescritas de furosemida não se associam a interferência no estudo da função analítica. Doses elevadas (nomeadamente superiores a 80 mg de furosemida, administradas por via intravenosa) vão mobilizar a T4 ligada à TBG, gerando um efeito transitório de redução da T4 total e elevação da T4 livre (o aumento da fração livre pode atingir os 30%). Estas alterações são temporárias, persistindo apenas enquanto o fármaco permanece em circulação. Situações de hipoalbuminemia (a albumina liga-se à furosemida, tamponando as suas ações) amplificam os efeitos supracitados^{7,8,11,23}.

Os salicilatos (em doses superiores a 2 g diários) também condicionam alterações transitórias dos parâmetros da função tiroideia similares aos induzidos pela furosemida. O aumento da fração de T4 livre pode ser da ordem dos 100%^{7,8,11}.

O diclofenac e o ácido mefenâmico promovem a transferência da T4 ligada à TBG para a fração livre em circulação, elevando os níveis da T4L em cerca de 7 e 31%, respetivamente^{11,25}.

O uso crónico de heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) vai ativar a lipase lipoproteica endotelial e a lipase hepática *in vivo*, estimulando a produção de AGL a partir dos triglicéridos séricos, que perdura *in vitro* (durante o armazenamento e incubação da amostra). Os AGL vão deslocar as HT ligadas às proteínas transportadoras, aumentando os níveis de T3 e T4 livres, que exercem retrocontrolo negativo sobre a TSH (normal-baixa). Estas alterações são mais notórias em doentes com concentrações reduzidas de albumina e maior produção *in vitro* de AGL^{1,8,15,23,26}.

A magnitude da lipólise e elevação dos AGL depende do hiato temporal entre a administração de heparina e colheita sanguínea (efeito de lipólise *in vivo* máximo para intervalos entre as 3 e as 24 horas), da concentração de triglicéridos e do período de tempo entre a punção venosa e a realização da análise (repercussão significativa se atraso superior a 24-48 horas, com maior duração da lipólise *in vitro*). Normalmente, a elevação dos AGL só tem impacto sobre o doseamento das HT quando o tempo de ativação máxima da lipólise pela heparina se conjuga com atraso notório na análise laboratorial²⁶.

Quando é imprescindível o doseamento das frações livres das HT em doentes sob terapêutica com heparina, recomenda-se que o sangue seja colhido depois de terem decorrido 10 horas desde a última administração (24 horas se toma diária única), armazenado a 4 °C e o doseamento efetuado em menos de 24 horas²⁶.

Fatores de interferência metodológicos

O doseamento da TSH é realizado através de uma técnica imunométrica/«sandwich», não competitiva, com recurso a 2 anticorpos (de captação e deteção) dirigidos a diferentes epitopos da molécula. Numa fase inicial, o soro do doente é incubado com um anticorpo monoclonal antiTSH acoplado a um suporte sólido (gel de adsorção, esferas, tubos ou micropartículas magnéticas), seguindo-se uma etapa de «lavagem», que elimina as moléculas de TSH que não se ligaram. Numa fase subsequente, é adicionado um segundo anticorpo mono ou policlonal antiTSH marcado que estabelece ligação com o complexo TSH/primeiro anticorpo/fase sólida. Posteriormente, é realizada nova «lavagem» que remove o anticorpo marcado livre. Os níveis de TSH são determinados através da quantificação indireta (com recurso a curva de calibração) do anticorpo marcado que estabeleceu ligação com a TSH (relação de proporcionalidade direta)^{2-6,9,15}.

Os imunoensaios de 3.^a geração da TSH foram desenvolvidos na década de 90, com recurso a métodos de fluorescência, quimioluminescência ou enzimáticos (associados à emissão de um sinal não-radioativo). A sensibilidade funcional (concentração mais

baixa para a qual a técnica apresenta um coeficiente de variação inferior a 20%, correspondendo ao limite de deteção do parâmetro em análise) destes imunoenaios é da ordem das 0,01 mUI/L. As recomendações para o estudo da função tiroideia de sociedades científicas americanas e britânicas sugerem o recurso a métodos de doseamento da TSH com uma sensibilidade funcional igual ou inferior a 0,02 mUI/L^{1,2,4–6,27}.

Os resultados obtidos por esta técnica podem ser influenciados pela presença de anticorpos heterófilos, fator reumatoide e antiTSH (macroTSH), sendo geralmente falsamente elevados. Num doente em fase de tirotoxicose que apresente este tipo de fatores de interferência metodológica, e na medida em que a TSH não estará frenada, o estudo laboratorial poderá induzir o médico em erro a pesquisar as hipóteses de tirotofinoma ou síndrome de resistência às HT^{2,3,15}.

O doseamento da forma livre das HT por imunoenensaio pode ser efetuado por técnica com análogo (técnica de passo duplo ou único) ou com anticorpo marcado¹.

No imunoenensaio de passo único é utilizado um análogo das HT marcado (teoricamente sem afinidade de ligação pelas proteínas transportadoras séricas do doente) que compete com a T3/T4 livre pela ligação a uma quantidade reduzida de anticorpos ligados ao meio sólido. Depois da fase de incubação, sucede-se uma etapa de «lavagem». Posteriormente o análogo é quantificado, apresentando uma concentração inversamente proporcional à da T3/T4 livre do soro do doente^{1,2,4}.

O imunoenensaio de passo duplo implica uma primeira etapa em que o soro do doente é incubado com anticorpos anti-T3 ou anti-T4 de elevada afinidade acoplados a suporte sólido, que promovem a separação de uma pequena proporção da fração livre da T3 ou da T4, respetivamente. Ocorre então um passo intermédio de «lavagem» que elimina a HT não ligada. Na segunda etapa é adicionada uma HT (ou análogo) marcada (por fluorescência, quimioluminescência ou radioatividade) em quantidade suficiente para se ligar aos anticorpos livres. Segue-se um novo passo de «lavagem» para remover o antigénio marcado não ligado. O análogo ligado aos anticorpos é quantificado, sendo a sua concentração inversamente proporcional à de T3/T4 livre da amostra. A primeira fase de lavagem permite minimizar a interferência da concentração de proteínas transportadoras e da presença de autoanticorpos sobre o análogo marcado adicionado numa fase posterior^{1–4,11,28}.

Na fase inicial do imunoenensaio com anticorpo marcado o soro do doente é incubado com o anticorpo marcado em fase líquida. Posteriormente é adicionada uma hormona/complexo proteico (fixo em meio sólido) que apresenta afinidade e compete pela ligação aos anticorpos marcados livres mas não às proteínas transportadoras séricas. Neste método, a concentração de anticorpo marcado ligado à fase sólida é inversamente proporcional à concentração da fração livre de HT da amostra^{4,6}.

Autoanticorpos

Esta classe de anticorpos engloba os anticorpos antitiroglobulina, antitiroperoxidase, antirreceptor de TSH, anti-T4 e anti-T3^{8,28}.

Os anticorpos anti-T4 e/ou anti-T3, apesar de raros, podem condicionar interferência imunológica no doseamento das HT. Estão presentes em menos de 1,8% da população geral e entre 1–10% dos doentes com patologia autoimune (tiroideia ou não)^{8,28}.

A repercussão da presença de anticorpos anti-T4 e/ou anti-T3 sobre o doseamento de HT depende do método de imunoenensaio (passo único ou duplo, uso de análogo ou HT marcada)²⁸.

A opção por uma técnica de imunoenensaio de passo duplo (inclui etapas de «lavagem» intermédia) garante a eliminação da maioria dos autoanticorpos presentes na amostra, minimizando essa interferência. No imunoenensaio de passo único observa-se contacto direto entre o soro do doente (e dos autoanticorpos presentes) e o antigénio marcado, com subsequente aumento da

probabilidade de interferência no doseamento de HT. Os anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 demonstram maior afinidade pelos análogos marcados comparativamente com as HT exógenas marcadas, pelo que o risco de interferência é superior quando o imunoenensaio é realizado com recurso a análogos (valores espuriamente elevados)²⁸.

A influência da presença de anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 sobre os doseamentos de HT depende do título, especificidade e afinidade dos autoanticorpos. Pelas referidas condicionantes, raramente a presença destes anticorpos se constitui como fator de interferência que influencie os resultados dos doseamentos hormonais²⁸.

Perante a discordância entre os doseamentos de HT e o quadro clínico do doente, justifica-se a pesquisa de fatores de interferência, nomeadamente metodológicos. No sentido de se confirmar se as alterações analíticas detetadas são atribuíveis à presença dos anticorpos supracitados, deve-se proceder à determinação da TSH e repetir os doseamentos das HT por método comparativo (ex.: diálise de equilíbrio). Para eliminar a interferência destes anticorpos, podemos proceder à depleção de imunoglobulinas por cromatografia de filtração em gel com proteína G, radioimunoprecipitação ou precipitação com polietilenoglicol²⁸.

Anticorpos heterófilos

Os anticorpos heterófilos são inespecíficos e têm como alvo as imunoglobulinas animais utilizadas em imunoenaios (ex.: de murganho, ovelha, coelho), podendo ocorrer em cerca de 0,2–15% da população geral^{8,25,28}.

O doente desenvolve anticorpos heterófilos após contacto direto (dieta, vacina, zoonose, animais de estimação, pecuária) ou indireto (transusão) com uma espécie animal. Geralmente estabelecem uma ligação de reduzida afinidade entre o anticorpo de captura e o de deteção presentes no ensaio (técnica de «sandwich»), originando um falso sinal na ausência do antigénio (TSH) que se pretende dosear. No entanto, os mesmos anticorpos podem ligar-se ao anticorpo de captura e modificar a sua conformação, impedindo a ligação da molécula em análise e induzindo resultados espuriamente baixos^{1,8,25,28–30}.

Estão descritos alguns casos em que os anticorpos heterófilos interferiram, para além da TSH, com os doseamentos das HT (valores falsamente elevados de T3, T3L, T4 e T4L)^{28,30}.

Para eliminar esta interferência podem adicionar-se ao reagente imunoglobulinas classe G da espécie contra a qual os anticorpos heterófilos são dirigidos. Deste modo, formam-se complexos imunoglobulina-anticorpo heterófilo, reduzindo a quantidade de anticorpos heterófilos disponível para interagir com os anticorpos que fazem parte do imunoenensaio. Outra alternativa seria utilizar anticorpos de captura e deteção de outra espécie (relativamente à qual o doente não tivesse contactado e desenvolvido anticorpos heterófilos)^{28–30}.

Fator reumatoide

Este anticorpo é detetado em cerca de 70% dos doentes com artrite reumatoide. A sua presença foi também descrita noutro tipo de doenças autoimunes^{28,31}.

O fator reumatoide liga-se especificamente a anticorpos humanos e, com menor afinidade, a imunoglobulinas de outras espécies. Esta reatividade cruzada justifica a interferência em imunoenaios, particularmente na técnica de «sandwich» para o doseamento da TSH²⁸.

Verificaram-se alguns casos de interferência do fator reumatoide sobre o doseamento da T4L, por imunoenensaio. Estes doentes apresentavam-se clinicamente em eutiroidismo, com níveis de TSH, T3L e T4 total maioritariamente dentro do intervalo de referência. O doseamento de T4L correlacionou-se diretamente com os títulos de

Tabela 2
Interpretação do estudo da função tiroideia

T3 e/ou T4	TSH		
	↓	N	↑
↓	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo central • Deficiência isolada da TSH • NTIS (fase aguda) • Estado de jejum prolongado (T4L ↑ fase inicial) • Sepsis • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Glicocorticoides • Dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo central • NTIS • ↓ da concentração ou afinidade da TBG <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótica • Cirrose (eventualmente T4L ↑) • Androgénios • L-asparaginase • Danazol • Ácido nicotínico • Deficiência hereditária total ou parcial da TBG • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Propanolol • Fenitoína • Carbamazepina • Fenobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo primário • Hipotiroidismo central (raro) • NTIS • Insuficiência renal crónica • Não adesão ao tratamento com levotiroxina • Estados de malabsorção • Cirurgia intestinal • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Sulfato ferroso • Carbonato de cálcio • Hidróxido de alumínio • Sucralfato • Colestiramina
N	<ul style="list-style-type: none"> • Início recente de tratamento de tirotoxicose • Hipertiroidismo subclínico • Octreotido • Bromocriptina • Anticorpos heterófilos (raramente) • Dose supratrapêutica de levotiroxina 	<ul style="list-style-type: none"> • Eutiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo subclínico • Início recente de tratamento de hipotiroidismo • Não adesão ao tratamento com levotiroxina (hipotiroidismo subclínico prévio) • Toma irregular de levotiroxina; dose infraterapêutica • Metoclopramida • Anticorpos heterófilos (raramente com ↑ T3/T4) • Fator reumatoide (raramente com ↑ T4L) • MacroTSH
↑	<ul style="list-style-type: none"> • Tirotoxicose • Doença psiquiátrica aguda • Heparina (TSH N/↓) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doença psiquiátrica aguda • ↑ da concentração ou afinidade da TBG/transstiretina <ul style="list-style-type: none"> • Hepatite aguda • Hepatite autoimune ativa • Cirrose biliar primária • Infecção por VIH (eventualmente T3 ↓ em fases avançadas) <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma hepatocelular • Tumor endócrino do pâncreas • Excesso hereditário de TBG • Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar • Hipertiroxinemia associada à transtiretina • Competição pela ligação à TBG (↑ apenas frações livres) <ul style="list-style-type: none"> • Furosemida • Salicilatos • Diclofenac • Ácido mefenâmico • Tratamento crónico com amiodarona (↑ T4) • Anticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 (imunoensaio de passo único) • Fator reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Tirotrofinoma • Síndrome de resistência às hormonas tiroideias • Omissão frequente da toma de levotiroxina, com sobredosagem nos dias que antecedem o doseamento • Anfetaminas • Amiodarona (fase inicial) • Agentes de contraste

NTIS: non-thyroidal illness syndrome.

Nota: nos casos em que as alterações dos parâmetros analíticos decorrem de fatores de interferência, foi assumido que o doente não apresentava disfunção tiroideia prévia.

fator reumatoide (falsamente elevado); o valor de T4L normalizava quando se recorria ao método de diálise de equilíbrio^{1,31}.

O impacto do fator reumatoide pode ser reduzido pela adição de imunoglobulinas humanas ou animais à amostra do paciente ou pela precipitação com polietilenoglicol^{28,31}.

Marotirotropina

O doseamento da TSH é efetuado por intermédio de um imunoensaio não competitivo, com recurso a um anticorpo de captura e outro de deteção³².

Doentes com antecedentes de doença autoimune da tiroide ou de administração de TSH bovina podem desenvolver anticorpos antiTSH. A presença destas imunoglobulinas também foi descrita em indivíduos em quem não se verificava nenhuma das 2 condições

previamente enumeradas, pelo que se admite existirem mais fatores desencadeantes ainda não identificados^{32,33}.

Está descrita a transmissão materno-fetal de anticorpos antiTSH, que podem persistir em circulação durante 8 meses e induzir erros no rastreio neonatal de hipotiroidismo congénito. Em recém-nascidos aparentemente em eutiroidismo com elevação da TSH, deve-se proceder ao estudo da função tiroideia da mãe. Caso esta apresente um padrão analítico similar, torna-se imprescindível excluir a hipótese de macroTSH de modo a evitar uma situação de tirotoxicose iatrogénica no lactente³³.

Os anticorpos antiTSH vão agregar as moléculas de TSH, originando formas de alto peso molecular que não são depuradas por via renal. A acumulação de macroTSH em circulação condiciona doseamentos de TSH falsamente elevados, à semelhança do que se verifica em situações de macroprolactinemia. Os referidos

anticorpos neutralizam a atividade biológica da hormona (evitando situações de tirotoxicose clínica), mas permitem que determinados epitópos da molécula de TSH permaneçam acessíveis aos anticorpos de captura e deteção. A presença de moléculas de TSH de alto peso molecular pode ser confirmada através da precipitação de soro com polietilenoglicol, da cromatografia em coluna de gel de filtração ou de diluições seriadas da amostra^{15,25,32,33}.

Após precipitação com polietilenoglicol, que permite remover proteínas de elevado peso molecular (nomeadamente macroTSH), apenas é detetada uma reduzida fração da TSH doseada inicialmente. Se diluições seriadas da amostra revelam doseamentos paradoxalmente crescentes (fenómeno de não-linearidade), torna-se necessário identificar o fator de interferência implicado (macroTSH, anticorpos heterófilos, fator reumatoide). A cromatografia em coluna de filtração, ao demonstrar a presença de um pico de imunorreatividade para TSH de alto peso molecular, confirma o diagnóstico de macroTSH. Os doseamentos de TSH nestes doentes apresentam significativa variabilidade intermétodo, o que é atribuível a afinidades distintas dos anticorpos empregues pela molécula de macroTSH (ou pelos anticorpos heterófilos)^{32,33}.

Este fator de interferência deve ser equacionado em doentes com valores de TSH muito elevados e incongruentes com os níveis de T4 livre e ausência de sintomas^{32,33}.

Interpretação do estudo da função tiroideia

A maioria dos indivíduos encontra-se em eutiroidismo. Nos restantes casos, o diagnóstico é habitualmente fácil de estabelecer. Nesta secção são descritos padrões analíticos cuja interpretação nem sempre é óbvia³⁴.

Elevação da T3/T4 livre(s) com TSH normal ou elevada

Para excluir a hipótese de um fator de interferência metodológico ter contribuído para o padrão supracitado, deve-se proceder à repetição do doseamento da T3/T4 (por imunoensaio de passo duplo ou diálise de equilíbrio) e à confirmação da redução linear da TSH em diluições sucessivas (fenómeno de paralelismo). Deve ser ainda avaliada a possibilidade de existir um fármaco ou um estado patológico que influencie os doseamentos hormonais. Por fim, se nenhum dos procedimentos prévios tiver elucidado a etiologia das alterações laboratoriais detetadas, devem ser equacionadas as hipóteses de tirotrofinoma e de síndrome de resistência às HT (SRHT)^{15,34}.

No sentido de estabelecer o diagnóstico diferencial entre tirotrofinomas e SRHT, podemos recorrer à determinação da relação subunidade α /TSH, prova da TRH, RM hipofisária, estudo genético e história familiar^{15,35}.

Os tirotrofinomas associam-se a elevação da razão subunidade α /TSH (> 1). A resposta à prova da TRH está diminuída, com aumento da TSH inferior a 150% do valor basal (por oposição, na SRHT a resposta será normal ou exponencialmente aumentada). A realização da RM hipofisária permite a identificação de adenoma (maioritariamente macroadenomas). A presença de microadenoma hipofisário não permite excluir definitivamente a hipótese de SRHT, na medida em que a lesão pode corresponder a um incidentaloma hipofisário não funcionante coincidente^{15,34,35}.

A SRHT é causada por mutação *de novo* em cerca de 25% dos doentes; nos restantes é possível determinar alterações do estudo da função tiroideia nos familiares em 1.º grau (doença autossómica dominante). O estudo do gene THRB permite identificar a mutação em 85% dos doentes com SRHT, pelo que a ausência de mutação não significa que a hipótese de tirotrofinoma seja mais provável. São raros os casos de tirotrofinomas familiares enquadráveis no contexto de neoplasia endócrina múltipla tipo 1^{15,34,35}.

Diminuição da T3/T4 livre(s) com TSH normal ou baixa

A situação mais frequentemente associada ao padrão analítico supracitado é a NTIS. Na ausência de doença grave concomitante, devem ser equacionadas hipóteses de diagnóstico mais raras, nomeadamente o hipotiroidismo central e a deficiência isolada de TSH. Neste contexto estará indicado proceder ao estudo hormonal e imagiológico hipofisário³⁴.

Doentes com hipotiroidismo de origem hipotalâmica ou hipofisária podem exibir níveis de TSH baixos ou inapropriadamente normais ou elevados, com perda do ritmo circadiano de secreção. A justificação para níveis aumentados de TSH (o que ocorre em 15% dos casos de hipotiroidismo central) reside no facto de esta hormona poder apresentar anomalias da glicosilação que a tornam menos bioativa mas prolongam a sua semivida e preservam a imunorreatividade que permite a sua deteção analítica. A atividade biológica da molécula de TSH parece ser inversamente proporcional ao seu grau de glicosilação^{3,8}.

A tabela 2 resume as associações possíveis e respetiva interpretação em função dos resultados do estudo da função tiroideia.

Conclusão

Quando se verifica discrepância entre as manifestações clínicas e os resultados analíticos, torna-se necessário reavaliar a história clínica do doente e verificar se os antecedentes patológicos, hábitos medicamentosos ou eventual consumo de estupefacientes podem justificar as alterações encontradas.

Neste contexto, o estudo da função tiroideia deve ser repetido optando pelo recurso a métodos sensíveis (TSH de 3.ª geração; diálise de equilíbrio para doseamento de T4 livre) e/ou comparativos (se necessário, através da colaboração de outro laboratório). Perante a suspeita de interferência no doseamento de T3 e/ou T4 livres, a T3 e T4 totais devem ser também determinadas, de modo a excluir um número significativo de fatores que raramente influenciam com a mesma magnitude (e eventualmente no mesmo sentido) o doseamento da concentração total ou da fração livre das HT. Sempre que possível optar por técnicas analíticas que eliminem ou identifiquem os fatores de interferência.

Um fator de interferência ignorado pode originar erros na interpretação do estudo da função tiroideia, o que por sua vez condicionará processos de investigação desnecessários e atitudes terapêuticas inadequadas. Os riscos e custos inerentes a esta situação não são desprezáveis, pelo que se impõe que a interpretação do estudo da função tiroideia tenha em consideração o enquadramento clínico do doente e os métodos analíticos empregues.

Responsabilidades éticas

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

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

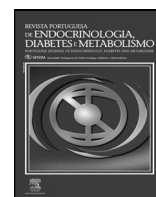
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al., Guidelines Committee. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3–126.
- Morovat A. Methods for the investigation of thyroid function. *Methods Mol Biol*. 2013;1065:75–104.
- Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):579–94.
- Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. 2013 [acessado em 23 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances/>.
- Squire CR. Methods for the investigation of thyroid function. *Methods Mol Biol*. 2006;324:91–108.
- Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med*. 2005;28(2):201–9.
- Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):657–72.
- Graf H, Carvalho GA. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. [Laboratory interfering factors in the diagnosis of hyper and hypothyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):51–64. Portuguese.
- Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th edition McGraw-Hill companies; 2011. p. 163–226.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34–41.
- Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):265–89.
- Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10(2):141–9. Erratum in: *Thyroid* 2000;10(4):372.
- Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237–45.
- Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2011;57(1):122–7.
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):673–8.
- Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–56.
- Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull*. 2011;97:137–48.
- Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2–3):137–40.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081–125.
- Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):650–8.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543–65.
- Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid*. 2007;17(4):303–11.
- Cavaliere RR. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. *Med Clin North Am*. 1991;75(1):27–39.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1–13.
- Clark PM, Gordon K. Challenges for the endocrine laboratory in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):847–59.
- Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, Young IS, Sheridan B. Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem*. 1998;44(5):1002–7.
- UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006:1–86 [acessado em 23 de novembro de 2013]. Disponível em: http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf.
- Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44(3):440–54.
- Vieira JG. Avaliação dos potenciais problemas pré-analíticos e metodológicos em dosagens hormonais. [Evaluating potential pre-analytical and methodological interference factors in hormone measurements]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):9–15. Portuguese.
- Chin KP, Pin YC. Heterophile antibody interference with thyroid assay. *Intern Med*. 2008;47(23):2033–7.
- Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem*. 1997;43(6):957–62.
- Vieira JG, Maciel RM, Hauache OM, Nishida SK, Boelter DM, Pinheiro MF. Valores inesperadamente elevados de TSH: a presença de formas de alto peso molecular (“Macro TSH”) deve ser investigada. [Unexpected high values of TSH: the presence of high molecular weight forms (macro TSH) must be investigated]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(3):445–9. Portuguese.
- Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1823–8.
- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*. 2001;357(9256):619–24.
- Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123–34.



Review article

Molecular biology of papillary thyroid microcarcinomas: What is new?

Bárbara Castro^{a,*}, Elisabete Rodrigues^{a,b}^a Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal^b Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 May 2015

Accepted 11 April 2016

Available online 10 May 2016

Keywords:

Thyroid cancer

Papillary thyroid microcarcinoma

Genetic alterations

ABSTRACT

Objectives: Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), a tumor that measures 1 cm or less, according to World Health Organization (WHO) histological classification of tumors, is the most common form of papillary thyroid carcinoma (PTC) comprising much more than half of all PTCs if one includes the so-called incidentalomas. Although PTMC has an excellent prognosis, a minority of cases were found to be clinically aggressive. We decided to perform a review of the literature on records on PTMC in attempt to find which molecular markers might be used as predictors of the clinical behavior of PTMC. This review article aims to summarize the molecular mechanisms that were associated to PTMCs described in the last 10 years, with a particular focus on the clinical importance of genetic alterations (BRAF mutation, RET/PTC rearrangement, NAD(P)H and NRH polymorphisms and TERT mutation) and anomalous expression of several molecules (P53, P27, COX-2, EGFR, ki-67, S100A4, cyclin D1, galectin-3, HMWK, CK-19, HBME-1, HGF, c-MET, membrane mucins and cell adhesion molecules).

Methods: We made a systematic search in the PubMed database using the keywords *papillary thyroid microcarcinoma* and reviewed all the articles published in the last 10 years, in English, addressing issues related to PTMC.

Results: Unfortunately, all genetic alterations and biomarkers reported to date have little potential per se to differentiate between indolent and aggressive PTMCs. Further studies using the aforementioned markers and, most likely, others are needed in order to try to find a combination of several markers that may be used for increasing the probability of identifying PTMC cases with more aggressive behavior, thus allowing the establishment of a more appropriately targeted treatment.

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

Biologia molecular dos microcarcinomas papilares da tiroide: o que há de novo?

RESUMO

Objetivos: O microcarcinoma papilar da tiroide, um tumor que mede 1 cm ou menos, de acordo com a classificação histológica dos tumores da Organização Mundial da Saúde, é o tipo mais comum de carcinoma papilar da tiroide e, se incluímos os chamados incidentalomas, corresponde a muito mais de metade de todos os carcinomas papilares da tiroide. Embora o microcarcinoma papilar da tiroide tenha um excelente prognóstico, uma minoria dos casos são clinicamente agressivos. Decidimos realizar uma revisão da literatura, na tentativa de encontrar marcadores moleculares que possam ser utilizados como preditores do comportamento clínico dos microcarcinomas papilares da tiroide. Este artigo de revisão pretende resumir os mecanismos moleculares que foram associados ao microcarcinoma papilar da tiroide, descritos nos últimos 10 anos, com um particular ênfase na importância clínica das alterações genéticas (mutação BRAF, rearranjo RET/PTC, polimorfismos NAD[P]H e NRH, e mutação TERT) e da expressão anormal de várias moléculas (P53, P27, COX-2, EGFR, ki-67, S100A4, cyclin D1, Galectin-3, HMWK, CK-19, HBME-1, HGF, c-MET, mucinas de membrana e moléculas de adesão celular).

Palavras-chave:

Cancro da tiroide

Microcarcinoma papilar da tiroide

Alterações genéticas

* Corresponding author.

E-mail address: mimed09002@med.up.pt (B. Castro).

Métodos: Foi feita uma pesquisa sistemática na base de dados PubMed usando as palavras-chave *papillary thyroid microcarcinoma*, com subsequente revisão de todos os artigos relacionados com os microcarcinomas papilares da tiroide publicados nos últimos 10 anos, em inglês.

Resultados: Infelizmente, todas as alterações genéticas e biomarcadores reportados até à data têm, *per se*, pouco potencial para distinguir entre microcarcinomas papilares da tiroide indolentes e agressivos. Estudos adicionais utilizando os marcadores acima mencionados e, muito provavelmente, outros são necessários, no sentido de tentar encontrar uma combinação de vários marcadores que possam ser utilizados para aumentar a probabilidade de identificar os casos de microcarcinoma papilar da tiroide com um comportamento mais agressivo, permitindo assim estabelecer um tratamento mais apropriado e direcionado.

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

Introduction

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is defined, by the World Health Organization (WHO), as a small papillary thyroid carcinoma (PTC) measuring 10 mm or less in its greatest dimension.¹

Thyroid cancer is the most frequent endocrine malignancy, representing 2% of all malignant diseases and is responsible for almost 90% of neuroendocrine cancers.^{2,3} Eighty to 90% of thyroid cancers are PTCs and almost half of those are clinically evident PTMCs.^{3,4}

The increasing incidence of small thyroid cancers was suggested to be caused by the use of sensitive screening imaging tools capable of identify subclinical disease in a way that, in countries with access to technology, 90% of incidental cases are due to low risk thyroid cancer. Besides that, there is no evidence of any clinical impact on mortality, so this increased incidence is probably an effect of overdiagnosis, reflecting our capacity to detect occult and indolent cancer.^{5–7}

PTMCs usually have a benign behavior and do not affect patient survival.⁸ Considering their excellent prognosis and low mortality rate, one would expect that PTMCs were an indolent disease.⁹ However, in some cases, PTMCs have an aggressive behavior leading to loco-regional recurrence, distant metastasis and mortality.¹⁰

The predictive factors for this aggressively behavior have not been completely recognized, but clinicopathological factors such as age greater than 45 years, male gender, tumor size bigger than 5 mm, multifocality, lymph nodes metastasis (LNM) and extrathyroidal extension (ETE) have been reported as predictors of poor prognosis.^{4,11} On the other side, many studies are trying to find the relationship between some molecular characteristics of PTMCs and their behavior. BRAF mutation, RET/PTC rearrangement, NAD(P)H and NRH polymorphisms, TERT mutation, and many molecular markers may play a role in PTMC behavior.

The uncertainty of the risk associated to PTMCs is probably responsible for the controversial management of these small tumors. It is not always easy to define the best way to manage these patients in terms of treatment and follow-up.

To estimate the prognosis and to find a marker or a combination of markers able to stratify the clinical risk in PTMC became an important issue due to the need of tools that may assist in defining the best therapeutic approach for patients with this kind of cancer.

In this review, we analyzed the molecular biology behind PTMC to contribute for the understanding of the influence of genetic alterations, molecular pathways and other biomarkers in PTMC behavior, having as an ultimate goal the identification of prognostic markers in this setting.

Methods

The literature was retrieved using PubMed and aided by manual searching. The terms *papillary thyroid microcarcinoma* were used

as keywords connected by the Boolean operator AND. Inclusion criteria were: published in English literature and during the last 10 years.

The query obtained through the database was: papillary [All Fields] AND (“thyroid gland”[MeSH Terms] OR (“thyroid”[All Fields] AND “gland”[All Fields]) OR “thyroid gland”[All Fields] OR “thyroid”[All Fields] OR “thyroid (usp)”[MeSH Terms] OR (“thyroid”[All Fields] AND “(usp)”[All Fields]) OR “thyroid (usp)”[All Fields]) AND microcarcinoma[All Fields] AND english[Language] AND (“2004/11/30”[CRDAT]: “2014/11/30”[CRDAT]) AND (“2004/11/31”[PDAT]: “2014/11/31”[PDAT]) AND English[lang].

This research provided 410 potentially relevant articles. The articles that did not seem focused on molecular biology of PTMCs were excluded through title and/or abstract review. After that, 46 potentially relevant articles remained, which were evaluated in detail. Forty-five of them were selected, and the remaining one excluded.

Finally, automatic alert up to February 2015 provided one more article eligible for this review and 13 more articles were also manually included through bibliographic references from review articles, resulting in total of 59 articles.

Review

BRAFV600E mutation

B-type Raf kinase (BRAF), a serine/threonine-selective protein kinase, is involved in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway.¹² This signaling pathway is involved in the regulation of cell growth, division, and proliferation.¹³ When constitutively activated, causes abnormal cell proliferation, adhesion, migration and invasion, leading to carcinogenesis.^{8,12}

BRAFV600E, the consequence of a unique thymine-to-adenine transversion, represents more than 90% of all the mutations found in the BRAF gene and is a very specific sign for PTC.^{12,14} Besides enhancing the capacity of BRAF mutated cells to proliferate and transform and the association with an increase in matrix metalloproteinases and desmoplastic stromal reaction, there are many roles attributed to BRAFV600E, namely: up-regulation of tumor promoting genes, down-regulation of tumor suppressor genes, angiogenesis, promotion of tumor growth, tissue invasion and extracellular matrix remodeling.^{15–18}

The BRAFV600E mutation is the most common genetic alteration in PTC and has been associated with poor prognostic factors.¹⁹ However, literature remains controversial in this question. With regard to PTMC, the utility of BRAFV600E mutation, detected in 15.8–52% of PTMC cases, as a prognostic factor is unclear.^{13,14} Therefore, many efforts have been made to understand the role of this mutation.

Sedliarou et al. analyzed 46 PTMCs from 31 Russian and 15 Japanese patients.²⁰ Mutated BRAF was found in 13 cases (28.2%), 9 in Russian (29.0%) and 4 in Japanese patients (26.6%). Presence of the BRAF mutation did not significantly correlate with any of the evaluated parameters, namely, gender, age at presentation, LNM and distant metastases.

Kim et al. detected BRAFV600E mutation in 31 of 60 Korean patients (52%) with PTMCs.¹⁹ Despite no significant association was found with prognostic factors like age, gender, tumor size, multifocality, ETE and staging, some trends were observed. Tumors harboring BRAF mutation had higher probabilities of ETE, multifocality and LNM. In that study, the four tumors with lateral neck node metastases, including both patients with higher stages and the two patients with cervical neck recurrence during the follow-up, were BRAFV600E positives.

Min et al. analyzed the occurrence of the BRAFV600E mutation in relation to LNM.⁴ They detected BRAFV600E mutation in 32 of 60 PTMC cases (53%) and its occurrence was not associated to any clinicopathological features including LNM.

Kwak et al. evaluated, in a retrospective study, the relationship between BRAF mutation and poor prognostic factors and ultrasound (US) features.¹³ The BRAFV600E mutation was detected in 213 of 339 (62.8%) of PTMC cases and was significantly associated with tumor size, ETE, and high TNM stage in PTMC, but it was not significantly associated with any US features, although there was an extremely strong trend toward the feature of marked hypoechogenicity.

Lee et al. focused their attention in establishing the correlation between BRAFV600E and PTMCs with aggressive behavior. BRAFV600E mutation was detected in 24 of 64 PTMC cases (37.5%) and a significant association was observed with prognostic indicators, namely, T3 and T4 stage, LNM and ETE.²¹

Basolo et al., through an analysis of a sample of 578 PTMCs, showed a statistically significant association between BRAFV600E, present in 39.4% of the cases, and age at diagnosis, absence of tumor capsule, ETE, LNM and higher stages of disease.²² The mutation was not significantly associated with multifocality.

Lin et al. analyzed the utility of BRAF mutation screening of fine needle aspiration biopsy (FNAB) samples in predicting aggressive characteristics of PTMC.²³ The BRAFV600E frequency in the PTMC was 34% (21 of 61) and was significantly associated with multifocality, ETE, lateral LNM, and advanced disease stages. Moreover, BRAF mutation was an independent predictive factor for lateral LNM.

Marchetti et al. did not find a significant relationship between BRAFV600E mutation, detected in 63 of 85 PTMCs (74%), and clinical features as multifocal disease, ETE and LNM.²⁴

Zhou et al. analyzed 100 patients with clinically unilateral PTMC in order to investigate risk factors associated with occult contralateral carcinoma with emphasis on BRAF mutation on FNAB samples.²⁵ Thirty-one in 100 patients (31%) were BRAF positive. Of the 20 patients identified with occult contralateral carcinoma (20%) preoperative BRAF mutation positive status was found in 12 (60%). The poorer outcome of bilateral PTC patients may be in part explained by the high incidence of BRAFV600E mutation and the fact that bilateral PTC often arises from a single clone with concordant BRAF status. Therefore they hypothesized and confirmed that preoperative BRAF mutation is an independent predictive factor for occult contralateral PTMC, suggesting that in these patients a total thyroidectomy should be considered.

Kurtulmus et al. observed the BRAFV600E mutation in 19 of 64 Turkish patients with PTMC (29.7%) and found that LNM rate significantly increased when the mutation was present and also that mutation was more frequent in classic type.²⁶ Multifocality and ETE did not significantly differ according to BRAF status.

Rossi et al. evaluated a sample of 50 patients with PTMCs in which 35 had the BRAF mutation (70%) and found a significant

association between BRAF mutation and bilateral disease and LNM, but not with ETE.²⁷

Zheng et al. analyzed the clinical characteristics and BRAFV600E mutational status of 977 PTMCs in a Chinese population, 40.1% (392/977) were BRAFV600E positive.¹⁰ Their results showed that BRAFV600E mutation was significantly associated with ETE, LNM and male gender but not associated with age, multifocality, TNM staging, and distant metastasis. Their analysis also showed that tumor recurrence was not associated with BRAFV600E mutation.

Choi et al. observed the BRAFV600E mutation in 72 of 101 Korean patients that underwent surgery for PTMC (71.3%) and did not find a significant relationship between BRAFV600E mutation and prognostic factors such as older age, gender, TNM staging, nodal metastasis, multifocality, ETE, and distant metastasis.¹⁴

Mussazhanova et al. examined a small sample of 13 PTMCs of which BRAFV600E mutation was present in six cases (46%), and found no significant association between BRAFV600E and tumor size, ETE or LNM.²⁸

Walczyk et al. performed a retrospective analysis in a population of 113 patients with PTMC with the least aggressive stage (T1aN0/Nx).²⁹ The BRAFV600E mutation was found in 78 of the 113 patients (69.0%). During the 12 years of the study (2001–2012), there was no persistence, locoregional recurrence, lymph node or distant metastases or mortality. In this study, there was no relation between BRAF positive primary focus of PTMC and more aggressive or recurrent disease.

Yang et al. in a retrospective study of 291 patients treated for PTMC tried to identify predictive factors of central compartment LNM, namely, BRAF mutation, among others. BRAFV600E mutation was found in 124 of 291 (42.6%) patients and was independently associated with central compartment LNM.³⁰

Despite their mostly benign behavior, Piana et al. recently reported three cases in which PTMCs, managed with optimal treatment, recurred, metastasized and caused the death of the patients.³¹ BRAF mutation was absent in all cases, either at primary tumor or in metastatic lesions.

In Table 1, we summarize the results of published studies on BRAFV600E mutation in PTMC.

Other studies compared PTC with PTMC in order to understand if PTMCs are an early stage of PTC or if they are different entities.

Park et al. compared a group of 278 PTMCs and 868 PTCs and their results suggest that PTMC is not an indolent cancer and can behave more aggressively like PTC.³² In that report, clinicopathological and prognostic features were not different between PTMC and PTC and the frequency of BRAFV600E mutation was similar in both groups, suggesting that their development biology may be the same and that BRAF mutation may be important in the beginning of PTC development.

Another study searched for some association between the BRAF mutation and US features.¹⁵ A group of 688 patients with PTCs were divided by BRAF mutation status and tumor size. There were no differences between PTMC (514) and PTC (178) groups, in what concerns US features. PTMCs with BRAF mutation were significantly larger than BRAF negative ones (8.0 ± 3.8 vs 7.1 ± 2.7 mm; $p = 0.004$) but no significant differences in other US features, according to the BRAF status, in either the PTMC or PTC group were found.

Soares et al. summarized the results of published studies on BRAF. Comparing the results in PTMC with those observed in PTC, no substantial differences were found in BRAF mutation prevalence.³³

Others studies tried to establish a correlation between histology of PTMC and BRAF status.

It is important to notice the disparate frequency of the BRAF mutation in the two major subtypes of PTMC. Through the analysis of Table 1 it is clear that BRAF mutation is much more common in the classical than in the follicular variant.

Table 1
Summary of published studies of BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma.

Study	No. of cases	Histologic variants, n (%)					BRAFV600E mutation, n (%)					Histologic variants, n (%)							
		Classic	Follicular	Tall cell	Sclerosing	Warthin-like	Others	Classic	Follicular	Tall cell	Sclerosing	Warthin-like	Others	Classic	Follicular	Tall cell	Sclerosing	Warthin-like	Others
Sedliarou et al. (2004) ²⁰	46	29/46 (63) ^a	16/46 (35)	-	-	1/46 (2)	-	-	-	-	-	-	13/46 (28) ^b	1/16 (6)	-	-	-	-	0/1 (0)
Kim et al. (2005) ¹⁹	60	60/60 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31/60 (52)	-	-	-	-	-	-
Trovisco et al. (2005) ⁵⁴	20	14/20 (70)	6/20 (30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6 (0)	-	-	-	-	-	-
Lin et al. (2008) ⁵⁵	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Min et al. (2008) ⁴	60	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kwak et al. (2009) ¹³	339	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lee et al. (2009) ²¹	64	NR	NR	4/64 (6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nasr et al. (2009) ⁵⁶	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Basolo et al. (2010) ²²	581	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lin et al. (2010) ²³	61	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Park et al. (2010) ³²	92	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Jung et al. (2012) ⁵⁷	721	666/721 (92)	51/721 (7)	2/721 (<0.01)	-	2/721 (<0.01)	-	-	-	-	-	-	539/666 (81)	34/51 (67)	2/2 (100)	-	-	1/2 (50)	-
Lee et al. (2012) ⁵⁸	275	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marchetti et al. (2012) ²⁴	85	85/85 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63/85 (74)	-	-	-	-	-	-
Niemeyer et al. (2012) ³⁴	51	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhou et al. (2012) ²⁵	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kurtulmus et al. (2012) ²⁶	64	53/64 (83)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bernstein et al. (2013) ¹⁶	53	26/53 (49)	-	27/53 (51)	-	-	-	-	-	-	-	-	45/53 (85)	-	25/27 (93)	-	-	-	-
Piana et al. (2013) ³¹	3	1/3 (33)	2/3 (67)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/3 (0)	0/2 (0)	-	-	-	-	-
Rossi et al. (2013) ²⁷	50	24/50 (48)	15/50 (30)	11/50 (22)	-	-	-	-	-	-	-	-	35/50 (70)	3/15 (20)	11/11 (100)	-	-	-	-
Virk et al. (2013) ¹¹	129	61/129 (47)	14/129 (11)	11/129 (9)	30/129 (23) ^e	3/129 (2)	10/129 (8) ^f	NR	NR	NR	NR	NR	90/129 (70)	3/14 (21)	10/11 (90)	22/30 (73)	1/3 (33)	8/10 (80)	
Zheng et al. (2013) ¹⁰	977	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	392/977 (40)	-	-	-	-	-	-
Choi et al. (2013) ¹⁴	101	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	72/101 (71)	-	-	-	-	-	-
Mussazhanova et al. (2013) ²⁸	13	8/13 (62)	5/13 (38)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6/13 (46)	0/5 (0)	-	-	-	-	-
Park et al. (2014) ¹⁵	514	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	335/514 (65)	-	-	-	-	-	-
Walczyk et al. (2014) ²⁹	113	92/113 (81) ^g	12/113 (11)	-	-	9/113 (8) ^h	-	-	-	-	-	-	78/113 (69)	8/12 (67)	-	-	-	4/9 (44)	
Yang et al. (2014) ³⁰	291	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	124/291 (43)	-	-	-	-	-	-
Total	4887	1119/1357 (82)	121/1095 (11)	55/1017 (5)	30/129 (23)	5/850 (0.6)	20/288 (7)	NR	NR	NR	NR	NR	2757/4887 (56)	49/121 (40)	50/55 (91)	22/30 (73)	2/5 (40)	12/20 (60)	

Abbreviation: NR, not reported.

^a Includes papillary (n = 11), mixed (papillary/follicular) (n = 8) and mixed solid/trabecular structures (n = 10) subtypes.

^b In all cases, BRAF mutation is the BRAFV1796A transversion.

^c Three cases with BRAFV600E mutation included.

^d Three cases with rare BRAF mutations included.

^e Includes subcapsular sclerosing (n = 17) and occult sclerosing (n = 13) subtypes.

^f Includes oncocytic (n = 1) subtype and nine unclassified PTMCs.

^g Includes papillary (n = 91) and mixed (papillary/follicular) (n = 1).

^h Includes oxyphilic (n = 2) subtype and seven unclassified PTMCs.

The prevalence of the BRAFV600E mutation is reported to be as high as 80–100% in tall cell variants, but what we know about this PTMC subtype is not much.¹⁶ In a study from 2013, it was demonstrated for the first time that, despite the small size, these microcarcinomas are significantly associated with ETE and more advanced stage at presentation, and they are more frequently associated with multifocality, lymphovascular invasion, LNM and BRAFV600E mutation when compared to classic PTMC.¹⁶

Virk et al. concluded that PTMC has an idiosyncratic morphology in relation with BRAF mutation status.¹¹ Mutated microcarcinomas presented significantly higher prevalence of infiltrative tumor borders, presence of stromal desmoplasia, fibrosis and/or sclerosis, classic nuclear characteristics of papillary carcinoma and cystic change. Tumors harboring the mutation were also significantly associated with LNM particularly lateral cervical LNM, and ETE.

Niemeier et al. projected a risk-stratifying model for patients with PTMC.³⁴ A combined molecular-pathology (MP) score was proposed based on BRAF mutational status of the tumor more three histopathological features – multifocality/intraglandular tumor spread, tumor fibrosis and superficial tumor location in the gland. They offer a very simple score that can be helpful in the evaluation of cancer aggressiveness. The combined MP score allows to stratify tumors in one of three categories of probability of LNM or tumor recurrence (low risk: 0%, moderate-risk: 20%, and high-risk: 60%). This score proved to be better than either molecular or histopathologic evaluation alone.

The recent study done by Biase et al. tried to clarify the distribution of BRAFV600E and, by using a sample of 85 BRAF positives PTCs, it was able to identify three groups of tumors by the distribution of mutated cells: greater than 80% in 43.5%, 30–80% in 45.9%, and less than 30% in 10.6%.³⁵ The statistical association between PTMC and the tumor group featuring less than 30% BRAFV600E mutated cells highlights the possibility of considering PTMCs as an early stage of PTCs. There was a trend for larger tumors to have a higher proportion of BRAF mutated cells supporting the hypothesis that BRAF mutation promotes tumor growth and, in the cases with a higher proportion of mutated cells, BRAFV600E may be the founding genetic alteration.

Based on previous reports that BRAF mutation could be detected peripherally in the serum or blood of PTCs patients, Kwak et al. tried to establish if it is worth to detect the peripheral BRAFV600E mutation in order to use it as serum tumor marker.¹² For that, they obtained 94 serum samples from patients with PTC harboring BRAFV600E mutation in the tumor itself, of which 67 patients (71.3%) had PTMC. Unfortunately, they were incapable to identify peripheral BRAFV600E mutations with real time PCR. So, until now, even if we consider to use BRAF mutation to help on the management of PTMCs, we only have an invasive procedure such as FNAB to identify this genetic alteration.

We must emphasize a recently published meta-analysis by Li et al. performed in order to ascertain the relationship between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of PTMC.³⁶ Nineteen studies comprising 3437 patients were included and 47.48% of these patients had BRAFV600E mutation, with no significant difference according to patient gender or age. In comparison with the wild-type, BRAFV600E mutation was associated with tumor multifocality, ETE, LNM, and advanced stage of PTMC. So, the findings from this meta-analysis clearly demonstrate that PTMCs harboring BRAFV600E mutation have a greater tendency for increased aggressiveness. However, a subgroup analyses done according to the country of the study revealed that BRAFV600E mutation is not significantly correlated with aggressive clinicopathological behaviors of PTMC in patients from Korea, where the mutation is highly prevalent. Therefore, BRAF mutation may have relatively restricted prognostic value in areas where BRAFV600E mutation has an extremely high prevalence.

RET/PTC rearrangement

The RET/PTC rearrangement, the first genetic alteration assigned to PTC, also triggers MAPK pathway and was considered to have some prognostic value.³³ However, it has been reported that RET/PTC rearrangement, present in PTMC in up to 52% of the cases, is a finding that does not seem to be related to cancer aggressiveness.¹⁸ Nevertheless, the great prevalence of RET/PTC translocations reported in PTMCs suggests that the activation of this oncogene has a responsibility in a premature stage of PTMC.⁸

The results of the published studies on RET/PTC were summarized in a recent report.³³ Comparing the results in PTMC with those observed in PTC, no substantial differences were found in RET/PTC rearrangement prevalence. On the same report they concluded that this rearrangement, as we said, highly prevalent in PTMC, is rare in less-differentiated thyroid cancers. This is consistent with previous reports confirming the weakness of RET/PTC in contrast with other oncogenes, and could explain why most PTMCs do not grow, or even if they do, they do not evolve to poorly differentiated or undifferentiated carcinomas with a more hostile behavior, despite their ability of regional metastization. Tumors with RET/PTC rearrangement are more frequently, small, slow growing and predominantly with papillary architecture.

NAD(P)H and NRH polymorphisms

NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) and NRH Quinone Oxidoreductase 2 (NQO2) seem to protect against oxidative stress and its carcinogenic effect. Polymorphisms on these enzymes have been suggested as predictive factors for cancer susceptibility and development.³⁷

Lee et al. investigated the link between NQO1/NQO2 genotype and clinicopathological characteristics of PTMC, concluding that NQO1 and NQO2 polymorphisms are associated with aggressive phenotypes.³⁷ The homozygous genotype of the polymorphic variant of NQO2 could be a prognostic marker because of the significant relationship with an increased risk of LNM. Also, PTMC with polymorphic NQO1 frequently exhibited ETE when compared to PTMC NQO1 wild-type. It was also investigated the response of Nrf2, a marker against oxidative stress. PTMC harboring the polymorphic variants showed higher Nrf2 expression, signifying that the lack of normal NQO1 and NQO2 might cause strong oxidative reaction.

TERT mutation

Mutations in the promoter region of telomerase reverse transcriptase (**TERT**), which can lead to persistent telomere lengthening, are indicators of thyroid tumors aggressiveness being intensely associated with increased risk of recurrence and mortality.⁶

In a retrospective study, TERT mutations were associated with a high risk of disease specific mortality in patients with PTC compared with those without the mutation. In what concerns to PTMCs, no TERT mutations were described in tumors smaller than 1 cm.³⁸

In another study, with a very small series to allow a grounded conclusion, TERT mutations were observed in 8% of PTC and in 0% of PTMC cases.^{33,39}

Other molecular pathways in PTMC

p53. The p53 gene, which encodes a nuclear tumor suppressor protein, is involved in the cell cycle being capable of inhibiting cell proliferation and transformation.^{9,40} It has been described that p53 gene expression is an indicator of a worse prognosis raising the question of its importance in PTMC.⁴⁰

Recent findings demonstrated no association between p53 expression and poor prognostic in PTMC.⁹ Probably because they

are an early cancer, whereas p53 is usually a late genetic event usually associated with aggressive tumors and particularly to less differentiated/undifferentiated thyroid tumors.

In 2006, Corapcioglu et al. studied a total of 44 patients with PTMCs.⁴⁰ Of them, 29 had preparations viable to stain for p53 expression. They found p53 positivity in 34.5% and this was not significantly correlated with gender, age, LNM, multifocality, capsular invasion, histological type, tumor location or size.

In 2007, Lim et al. evaluated the histopathological and clinical characteristics of 217 Korean patients with PTMC and P53 immunohistochemical staining was performed for 87 specimens.⁹ The p53 expression was not associated with any known prognostic factors.

Also, in the three cases with fatal outcome, mentioned above, there were no evidences of p53 nuclear accumulation.³¹

A recent study tried to find out whether the expression of some molecules associated with the biological behavior of PTMC differed between patients with ETE and no ETE.⁴¹ In that context, immunohistochemical staining of p53 did not differ between either groups.

P27. Another tumor suppressor gene is p27, important in cell cycle regulation as an anti-cell cycle cyclin.^{8,32}

In 2008, Min et al. analyzed the p27 expression in relation to LNM.⁴ Loss of p27, associated with thyroid cancer and previously reported as a predictive factor for recurrence and LNM, was observed in 125 of 198 PTMCs (63%) without any association with LNM.^{4,32}

Other study, comparing PTC and PTMC, studied the expression of some molecular markers.³² The immunohistochemical analysis revealed no different expression pattern of p27 in relation to the tumor size.

COX-2, EGFR and ki-67. The enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), which is responsible for the formation of prostaglandins from arachidonic acid, is induced by several growth factors, cytokines and oncogenes.⁹ It is frequently expressed in PTC and in some reports is more frequent in PTMC than in PTC. It has been suggested that it might serve as a useful diagnostic as well as a prognostic molecular marker for PTC.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) has been reported as an independent prognostic factor for thyroid cancer.⁹ Also, its overexpression has been related to cancer recurrence. However, this has been shown mainly for PTC larger than 1 cm.^{9,41}

The ki-67 antigen is a marker of proliferative activity and seems to relate with worse clinical outcome.⁹ It was also reported that its expression increases significantly with age explaining the poorer prognosis in older patients.

In the same 2007 report from Lim, mentioned above, immunohistochemical staining of COX-2, EGFR and ki-67 for 87 specimens was performed.⁹

After evaluating the expression of those molecular markers they proved that the absence of EGFR expression was associated with ETE and LNM while the absence of COX-2 expression was correlated with bilaterality and multifocality. Moreover, ETE showed a trend of positive relation to the absence of EGFR expression, although not statistically significant. The ki-67 expression was very low, suggesting a slowly progressive disease and was not associated with recognized prognostic factors.

EGFR may still control the growth in small tumors explaining why higher EGFR expression was inversely correlated with ETE and LNM.⁹ Other study revealed no difference in the expression of EGFR pattern in relation to ETE.⁴¹

In a recent study, the expression of ki-67 was assessed in PTMCs tumors and LNM.⁴² The ki-67 index was generally low in both primary PTMC and in the metastasis and was not associated significantly with clinicopathological characteristics. No difference was

found in ki-67 index at the invasive front compared to the center of the tumor.

S100A4. S100A4 is a member of the S100 family of calcium-binding proteins involved in tumor progression, metastasis and angiogenesis promotion.⁸ It has been shown to be a prognostic marker in various human cancers.^{4,8}

In a series of 198 PTMCs, S100A4, expressed in 69% of the cases predicted LNM.⁴ Moreover, expression of S100A4, particularly its strong expression in the invasive front of the tumors, was significantly and independently associated with lateral node metastasis and macrometastasis, suggesting that its overexpression is associated with invasion and nodal metastasization of PTMCs. Expression of S100A4 may be useful for prediction of metastatic potential of PTMCs.

Cyclin D1. Cyclin D1, which activates cyclin-dependent kinases, may participate in cancer progression, but we still are in face of inconclusive results.³² Overexpression of cyclin D1 on immunohistochemistry is strongly associated with LNM in PTMC.⁴³ However, similar results were observed in patients without LNM.^{18,43}

Through the immunohistochemical analysis of 35 cases of PTMC, Lantsov et al. found a significant association between cyclin D1 expression and tumor size and LNM. The level of cyclin D1 was significantly lower in PTMC < 5 mm than in PTMC > 5 mm or PTC. All PTMC cases with LNM were > 5 mm and 80% showed a high level of cyclin D1 overexpression. Thus, cyclin D1 may be up-regulated early in thyroid carcinogenesis promoting tumor growth and metastatic process.⁴⁴

Antonaci et al. evaluated cyclin D1 expression in 31 PTCs and 36 PTMCs.⁴⁵ Staining for cyclin D1 was observed in all PTCs and in 61.1% of PTMCs. Moreover, they showed that cyclin D1 overexpression is correlated with the expression of survivin, an anti-apoptotic protein that also intervenes in cell proliferation. Cyclin D1 and survivin over-expression are presumably early events, since a high percentage of PTMCs showed the same profile as PTCs. They also found cyclin D1 is over-expressed in LNM and emphasize that the higher expression of both cyclin D1 and survivin in tumor tissues than in normal tissues could be useful to detect single cell transformation in FNAB samples facilitating early diagnosis.

Also in the study by Min et al., in a cohort of 198 PTMCs, the expression of cyclin D1, with intense nuclear staining in 60%, predicted LNM.⁴ Cyclin D1 expression was significantly higher in the older age group and larger tumors and lower in follicular variants.

Londero et al. studied 131 PTMCs in order to evaluate if the expression of cyclin D1 could predict metastasization.⁴⁶ Forty-three of PTMCs (33%) had regional or distant metastases. Cyclin D1 median expression was significantly higher in patients with metastases in comparison to those without, indicating a correlation with tumor aggressiveness. Nonetheless, both groups showed wide variation in expression, which disqualify the marker as a discriminator for metastasis detection.

Park et al. found no differences between PTC larger than 1 cm and PTMC in cyclin D1 expression.³²

Immunohistochemical analysis for cyclin D1 was also performed in the three cases mentioned previously.³¹ Cyclin D1 was expressed in both primary PTMC and metastatic cells. Findings in these three cases suggests that cell cycle deregulation is relevant in the progression of PTMC and supports its potential as a marker to predict LNM.^{31,47}

Galectin-3. Overexpression of galectin-3 revealed to be a reliable marker for thyroid cancer. This molecule is involved in interactions between cells and between them and the extracellular matrix. Galectin-3 also controls cell growth, malignant transformation and metastatic process, allowing resistance to apoptosis.³²

Cvejić et al., in 2005, analyzed galectin-3 expression in 63 cases of PTMC, concluding that its presence in incidentally found microcarcinomas has no relation with tumor growth or aggressiveness.⁴⁸ Immunohistochemical reactivity was evident in 51 cases (80.9%). Only three cases involved LNM, and they were galectin-3 positive. The other 48 cases expressed galectin-3, without LNM, suggesting that galectin-3 expression, itself, has not a metastatic potential.

Other studies evaluated whether galectin-3 expression in PTMC could be a marker of LNM but the results showed no significant relation.¹⁸

In Londeros's study, it was also evaluated if galectin-3 could predict metastization but its expression showed no significant correlation with PTMC metastases.⁴⁶

A recent report from Kim⁴¹ showed no difference in the expression of galectin-3 between patients with and without ETE.

HMWK, CK-19 and HBME-1. High molecular weight keratin (HMWK) and cytokeratin-19 (CK-19) are useful markers for differentiating papillary carcinomas from benign lesions and are sensitive markers for PTCs.³² Hector Battifora mesothelial-1 (HBME-1) is helpful in the diagnosis of follicular cell-derived thyroid tumors.³² In 2010, Park et al. in a comparison between PTC and PTMC explored the expression of these three molecular markers.³² The immunohistochemical analysis exhibited no different expression pattern according to the tumor size suggesting that larger PTCs and PTMCs have similar molecular characteristics.

HGF and c-MET. The hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met pathway has been related with tumor invasion in various cancers and HGF and c-Met expression are low and rare in benign lesions when compared with their high levels in thyroid cancer.⁴⁹ Vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression is involved in cell proliferation, migration and survival and was found to be increased in thyroid metastasis when compared with the expression in primary lesions.

A recent report, from Koo et al., was the first that tried to evaluate the significance of HGF and c-Met as a predictive marker for subclinical LNM (SLNM) in PTMC.⁴⁹ They analyzed the association between HGF and c-Met expression and SLNM in 113 patients with clinically identified PTMCs. Positive immunohistochemical HGF and c-Met staining was found in 107 (95%) and 103 (91%) cases, respectively, and it was strongly correlated with SLNM. The *in vitro* studies that they performed demonstrated that HGF stimulation and constitutive c-Met activation increases the migration and invasiveness of cancer cells by rising VEGF-A expression.

Membrane mucins. Membrane mucins include a heterogeneous family of glycoproteins that are characteristic of epithelial cells and have a protective function, behaving like a barrier against infection and being responsible for lubricating epithelial cell surfaces. However, their protective function can be harnessed by neoplastic cells to defend them against immunological mechanisms. They may serve, as well, as cell surface receptors directing signals, conducting to responses such as differentiation, proliferation or apoptosis and, once again, cancer cells might use mucins to protect themselves from hostile environment and to adapt the local conditions during invasion.⁵⁰

MUC1 expression was also analyzed in Min's study and was detected in 96 cases (49%) and did not predict LNM, but was associated with larger tumor size.⁴

In 2011, Nam and colleagues evaluated the expression levels of MUC4 and MUC15 and their prognostic meaning in PTC.⁵⁰ They not only concluded that those mucins were overexpressed in PTC, but also observed that high MUC4 expression was significantly

correlated with small tumors and PTMC subtype, so MUC4 may have a relevant intervention in early oncogenesis.

Cell adhesion molecules. Kim et al. performed an oligonucleotide microarray analysis of PTMCs to disclose their gene expression profiles and to compare the results with those of PTCs.³ Most of the commonly up-regulated and down-regulated genes in PTMCs were functionally associated cell adhesion and cell-mediated immunity. In the comparative analysis of gene expression profiles of PTMCs and PTCs, no significant difference was found in a way that they cannot be distinguished by gene expression profiles.

Three others studies focused on the relationship of specific adhesion molecules, such as epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) and E-cadherin, and clinicopathological factors of PTMC.^{42,51,52}

Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) has an intracellular domain (Ep-ICD), a transmembrane domain and an extracellular domain (EpEx). EpCAM intervenes in a variety of cell processes including proliferation, adhesion, differentiation, cell cycle regulation and is involved in cancer signaling.

Kunavizarut et al., hypothesized that accumulation of Ep-ICD and loss of EpEx could be useful for distinguishing metastatic PTMC, since it was previously reported that Ep-ICD accumulation and loss of EpEx correlated with a worse prognosis in thyroid malignancy.⁵² Tissue samples from 36 patients were stained for Ep-ICD and EpEx by immunohistochemistry. Cytoplasmic and nuclear Ep-ICD expression and loss of membranous EpEx showed to be positively correlated with metastasis in PTMC patients. An index of aggressiveness, Ep-ICD subcellular localization index (ESLI), was defined as the sum of the immunohistochemistry scores for accumulation of Ep-ICD and loss of EpEx. ESLI was significantly associated with LNM in PTMC and therefore may be useful in identifying metastatic potential of these tumors.

The loss of E-cadherin occurs in the process of cancer cell transformation when they change their characteristics from an epithelial to a mesenchymal-like type.⁴² E-cadherin is frequently expressed in differentiated thyroid cancer and loss of its expression was reported to be an independent prognostic factor for these cancers.

Nakamura et al. evaluated 93 PTMCs patients and 57 LNM for E-cadherin expression.⁴² From these, 73 tumors (78.5%) and 49 LNM (86%) were immunohistochemically positive. In comparison to the center of the tumor, E-cadherin expression was significantly less common at the invasive front. Tumors that had lost E-cadherin expression at the invasive front frequently presented with LNM. Small tumors (≤ 5 mm) expressed E-cadherin significantly more frequently when compared with the larger ones. Observing that the tumors which lost E-cadherin expression at the invasive front, commonly presented with LNM suggests that, even in small PTMCs, the process of cancer cell dissemination has already begun.

Batistatou et al. examined the expression of dysadherin, an anti-cell-cell adhesion glycoprotein, in PTMC, to relate it with E-cadherin expression and find out the differences with PTC.⁵¹ A statistically significant difference in dysadherin and E-cadherin expression between PTC and PTMC and a negative correlation between E-cadherin and dysadherin expression were observed. E-cadherin expression was retained in about half of the PTMCs and was low in only 10% of them, whereas reduction of E-cadherin expression was significantly higher in PTCs. The indolent course of PTMC may be due, at least in part, to the absence of high dysadherin expression in consequence of the maintenance of the E-cadherin, which prevents tumor cells from separating easily from each other and metastasize. Increased dysadherin expression is, maybe, one of the mechanisms responsible for E-cadherin downregulation in thyroid papillary cancer.

Conclusion

The approach of PTMCs remains controversial due to discrepant natural history of these apparently benevolent small tumors. Hereupon, it is of great importance to distinguish between *nonincidental* PTMC – clinically recognized PTMC – and *incidental* PTMC – asymptomatic PTMC found after surgery or during US performed for other motives. These two groups appear to be biologically distinct. From one side we have indolent tumors with nearly no potential for progression and, in the other side, tumors with the predisposition for a more aggressive course with clinical features comparable to those of conventional PTC.

In addition to clinical and histopathological factors, biomarkers are urgently required to assist in identification of the minority of patients that belong to the aggressive group. Unfortunately, until now, there is no biological marker that defines prognosis with certainty.

Despite the results not being entirely consistent, BRAFV600E is associated, in most reports, with aggressive clinicopathological characteristics such as tumor size, male gender, LNM, ETE, advanced TNM stages, multifocality and bilaterality, being highly prevalent in the tall cell variant.

Nevertheless, one should look critically to those associations because, ultimately, we cannot forget how prevalent this mutation is in PTMCs and, by contrast, how low is the mortality associated to this malignancy.

It is not wrong if we say that BRAF status analysis can improve the diagnostic accuracy of preoperative thyroid lesions. As suggested by Xing, considering the prevalence of BRAF mutation in PTMC around 30%, it appears practicable to treat more aggressively (ex. total thyroidectomy vs lobectomy) the one-third of PTMC patients that are positive for BRAF mutation on a FNAB sample and might have a worse prognosis.¹⁷ The remaining cases, the ones negative for BRAF mutation, could be managed more conservatively, if no other factors indicated other approach.

In a recent review, the utility of BRAF testing in the management of PTC was equated; unfortunately, with regard to PTMCs, no conclusion was reached.⁵³ On the other side, the MP score proposed by Niemeier seems an interesting tool for patients with PTMC, although it is useless if we want to stratify risk before the surgical approach.

Singly, all genetic alterations, even BRAFV600E mutation, and biomarkers have, yet, little potential to overcome the barrier between the laboratory and the clinical practice. The RET/PTC rearrangement does not have value in predicting a poor outcome; on the contrary, NQO1 and NQO2 polymorphisms could be used as prognostic markers because of their relation with invasiveness. TERT mutation was not found in PTMCs. The tumor suppressor genes p53 and p27 are not helpful. The expression of COX-2 and EGFR may play a role in prognosis by their association with ETE, LNM, multifocality and bilaterality. S100A4 immunohistochemistry seems to be valuable for predicting metastatic potential. Cyclin D1 may predict LNM, but results are inconclusive. Galectin-3, HMWK, CK-19 and HBME-1 are not of great utility since their expression is similar in PTMCs and PTCs. HGF and c-MET expression were identified as significant factors for SLNM. From the existing data about membrane mucins we cannot achieve many conclusions. Cell adhesion molecules, especially EpCAM and E-cadherin, need to be studied in more detail in order to clarify their possible contribution in the metastatic process.

If a variety of molecular markers were evaluated many patients could be accordingly stratified for management. Thus, further studies are needed in order to try a combination of several markers for the purpose of increasing the probability of identifying the cases with more aggressive behavior and thus allow better and targeted treatment. Long-term randomized prospective studies are

required as well as more information in what concerns to molecular findings.

In regards to clinicopathological features with prognostic value, we should remember the dichotomy inherent to the age at diagnosis. Although older age at diagnosis has been recognized as an element suggesting worse prognostic, it has been shown by Ito et al. that young age is an independent predictor of PTMC progression.⁵⁹ Therefore, old patients with subclinical low-risk PTMC may be the best candidates for observation. Although PTMC in young patients may be more progressive than in older ones, it appears that surgery remains a viable option even after progression of subclinical PTMC to clinical disease, without compromising the outcome.

Several questions about the genetics events associated to PTMC remain unanswered. The main interrogations are the correlation between pathogenesis and clinical outcome as well as the best way to stratify clinically relevant subtypes of PTMC.

Determining a biological signature able to predict tumor aggressiveness would be a major discovery with enormous clinical relevance that, ultimately, could prevent unnecessary and aggressive treatment because of such a small tumor as a PTMC.

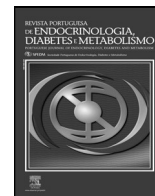
Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63:908–11.
- Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M. *Cancer incidence in five continents*, vol. IX. IARC Scientific Publications; 2007.
- Kim HY, Park WY, Lee KE, Park WS, Chung YS, Cho SJ, et al. Comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:452–7.
- Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park do J, Youn YK, et al. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Mod Pathol*. 2008;21:748–55.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006;295:2164–7.
- Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ*. 2014;348:g3045.
- Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*. 2013;347:f4706.
- Nucera C, Pontecorvi A. Clinical outcome, role of BRAF(V600E), and molecular pathways in papillary thyroid microcarcinoma: is it an indolent cancer or an early stage of papillary thyroid cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:33.
- Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2007;17:883–8.
- Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2266–73.
- Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation. *Mod Pathol*. 2013;26:62–70.
- Kwak JY, Jeong JJ, Kang SW, Park S, Choi JR, Park SJ, et al. Study of peripheral BRAF(V600E) mutation as a possible novel marker for papillary thyroid carcinomas. *Head Neck*. 2013;35:1630–3.
- Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology*. 2009;253:854–60.
- Choi SY, Park H, Kang MK, Lee DK, Lee KD, Lee HS, et al. The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathological factors. *World J Surg Oncol*. 2013;11:291.
- Park AY, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Park YJ, Park CS, et al. Associations of the BRAFV600E mutation with sonographic features and clinicopathologic characteristics in a large population with conventional papillary thyroid carcinoma. *PLOS ONE*. 2014;9:e110868.
- Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic features with BRAF(V600E) mutational analysis. *Thyroid*. 2013;23:1525–31.
- Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:801–3.
- Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:659–73.

19. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:588–93.
20. Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, et al. The BRAF1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int J Oncol*. 2004;25:1729–35.
21. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:240–5.
22. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4197–205.
23. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3294–300.
24. Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti CM, Lessi F, Tomei S, Naccarato AG, et al. Detection of the BRAF(V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis. *Thyroid*. 2012;22:292–8.
25. Zhou YL, Zhang W, Gao EL, Dai XX, Yang H, Zhang XH, et al. Preoperative BRAF mutation is predictive of occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:1267–72.
26. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydin O, et al. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine*. 2012;42:404–10.
27. Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Lombardi CP, Pontecorvi A, Vellone VG, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:291–7.
28. Mussazhanova Z, Matsuda K, Naruke Y, Mitsutake N, Stanojevic B, Rougounovitch T, et al. Significance of p53-binding protein 1 (53BP1) expression in thyroid papillary microcarcinoma: association with BRAFV600E mutation status. *Histopathology*. 2013;63:726–34.
29. Walczyk A, Kowalska A, Kowalik A, Sygut J, Wypioriewicz E, Chodurska R, et al. The BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:899–904.
30. Yang Y, Chen C, Chen Z, Jiang J, Chen Y, Jin L, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:282–8.
31. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol*. 2013;44:556–65.
32. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck*. 2010;32:38–45.
33. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simoes M. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic? *Int J Surg Pathol*. 2014;22:113–9.
34. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118:2069–77.
35. de Biase D, Cesari V, Visani M, Casadei GP, Cremonini N, Gandolfi G, et al. High-sensitivity BRAF mutation analysis: BRAF V600E is acquired early during tumor development but is heterogeneously distributed in a subset of papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1530–8.
36. Li F, Chen G, Sheng C, Gusdon AM, Huang Y, Lv Z, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:159–68.
37. Lee J, Kim KS, Lee MH, Kim YS, Lee MH, Lee SE, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and NRH:quinone oxidoreductase 2 polymorphisms in papillary thyroid microcarcinoma: correlation with phenotype. *Yonsei Med J*. 2013;54:1158–67.
38. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E754–65.
39. Vinagre J, Almeida A, Popolo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun*. 2013;4:2185.
40. Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal AR, et al. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. *J Transl Med*. 2006;4:28.
41. Kim WY, Kim HY, Son GS, Bae JW, Lee JB. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2014;10:50–5.
42. Nakamura M, Onoda N, Noda S, Kashiwagi S, Aomatsu N, Kurata K, et al. E-cadherin expression and cell proliferation in the primary tumor and metastatic lymph nodes of papillary thyroid microcarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:226–32.
43. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2834–43.
44. Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005;47:248–56.
45. Antonaci A, Consorti F, Mardente S, Natalizi S, Giovannone G, Della Rocca C. Survivin and cyclin D1 are jointly expressed in thyroid papillary carcinoma and microcarcinoma. *Oncol Rep*. 2008;20:63–7.
46. Londero SC, Godballe C, Krogdahl A, Bastholt L, Specht L, Sorensen CH, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: is the immunohistochemical expression of cyclin D1 or galectin-3 in primary tumour an indicator of metastatic disease? *Acta Oncol*. 2008;47:451–7.
47. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma associated with metastasis and fatal outcome: is the microcarcinoma an incidental finding? – reply. *Hum Pathol*. 2013;44:1962–3.
48. Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Krgovic K, et al. Galectin-3 expression in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Histopathology*. 2005;47:209–14.
49. Koo BS, Kim JM, Seo ST, Yoon YH, Kwon KR, Kim SH, et al. Upregulation of HGF and c-MET is associated with subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2310–7.
50. Nam KH, Noh TW, Chung SH, Lee SH, Lee MK, Hong SW, et al. Expression of the membrane mucins MUC4 and MUC15, potential markers of malignancy and prognosis, in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:745–50.
51. Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Vagianos C, Hirohashi S, Agnantis NJ, et al. Differential expression of dysadherin in papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: correlation with E-cadherin. *Endocr Pathol*. 2008;19:197–202.
52. Kunavisarut T, Kak I, Macmillan C, Ralhan R, Walfish PG. Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:523.
53. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. *Oncologist*. 2010;15:1285–93.
54. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch*. 2005;446:589–95.
55. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Mol Endocrinol*. 2008;41:195–203.
56. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL. Absence of the BRAF mutation in HBME1+ and CK19+ atypical cell clusters in Hashimoto thyroiditis: supportive evidence against preneoplastic change. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:906–12.
57. Jung CK, Im SY, Kang YJ, Lee H, Jung ES, Kang CS, et al. Mutational patterns and novel mutations of the BRAF gene in a large cohort of Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:791–7.
58. Lee ST, Kim SW, Ki CS, Jang JH, Shin JH, Oh YL, et al. Clinical implication of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules: a comparative analysis of three molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation-prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2299–306.
59. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24:27–34.



Revisão

Osteoporose em 12 questões



Ana Saavedra^{a,b,*}, Paula Freitas^{a,b}, Daniel Carvalho-Braga^a e Davide Carvalho^{a,b}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de S. João E.P.E., Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de abril de 2015
Aceite a 24 de fevereiro de 2016
On-line a 8 de abril de 2016

Palavras-chave:

Osteoporose
Densidade mineral óssea
Absorciometria radiológica de energia dupla
Fracture Risk Assessment Tool
Bisfosfonatos

R E S U M O

Introdução: A osteoporose é a doença metabólica do osso mais frequente, afetando sobretudo mulheres pós-menopausa e homens idosos.

Objetivo: Responder a 12 questões referentes ao diagnóstico e tratamento da osteoporose.

Métodos: Pesquisa bibliográfica na base de dados Medline. Revistas às referências bibliográficas dos artigos selecionados e pesquisadas para inclusão as de maior relevo.

Conclusões: 1 - O que é? Caracteriza-se por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, com aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas. 2 - Qual é a clínica? Clinicamente silenciosa até à ocorrência de fraturas. 3 - Quais os fatores de risco? O principal fator é uma densidade mineral óssea baixa (avaliada por absorciometria radiológica de energia dupla [DXA]), mas outros contribuem para o risco total de fratura. 4 - Quais as causas secundárias? Doenças metabólicas, endocrinológicas, gastrointestinais, do tecido conjuntivo ou fármacos. São mais comuns em mulheres pré-menopausa e homens. 5 - Quem rastrear? Devem ser avaliados quanto à presença de fatores de risco todos os indivíduos com mais de 50 anos. 6 - Como rastrear? Identificar fatores de risco clínicos que impliquem realização de DXA. 7 - Com que periodicidade repetir DXA? Varia com o resultado do teste prévio e probabilidade de perda óssea. 8 - Como avaliar? Avaliar todos os doentes clínica e laboratorialmente para excluir causas secundárias e selecionar o tratamento mais adequado. Alguns podem necessitar de exames específicos. 9 - Quem tratar? O tratamento está indicado conforme o risco de fratura (calculado através da ferramenta FRAX®). 10 - Como tratar? Estão indicadas medidas de prevenção primária, a iniciar na infância. Diversos fármacos têm demonstrado eficácia, sendo abordadas as indicações para cada um. 11 - Quanto tempo tratar? Permanece incerta a duração ótima, sugerindo-se o conceito de “drug holiday”. 12 - Como monitorizar? Realizar DXA 1-2 anos após o início do tratamento. Biomarcadores ósseos, apesar de promissores, ainda não estão recomendados.

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

Osteoporosis in 12 questions

A B S T R A C T

Introduction: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease, affecting mainly postmenopausal women and older men.

Aim: Answer to 12 key questions regarding osteoporosis diagnosis and treatment.

Methods: Literature search in Medline database. References of the selected articles were revised and the most relevant articles were also included.

Conclusions: 1 - What is osteoporosis? It is characterized by low bone mass and deterioration of micro-architecture, with increased bone fragility and risk of fractures. 2 - What are the clinical manifestations? It is clinically silent until fracture occurs. 3 - What are the risk factors? The main factor is low bone mineral density (assessed by dual energy X-ray absorptiometry - DXA), but others contribute to the overall risk of fracture. 4 - What are the secondary causes? Metabolic, endocrine, gastrointestinal, connective tissue diseases or drugs. They are more common in premenopausal women and men. 5 - Who should

Keywords:

Osteoporosis
Bone mineral density
Dual-energy x-ray absorptiometry
Fracture Risk Assessment Tool
Bisphosphonates

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: amgsaavedra@gmail.com (A. Saavedra).

be screened? All individuals over 50 years should be evaluated for the presence of clinical risk factors. 6 - How to screen? By identification of risk factors that suggest performing DXA. 7 - How frequently should DXA be repeated? It varies with the result of the previous test and the probability of bone loss. 8 - How to evaluate osteoporotic patients? Evaluate all patients clinically and perform exams to exclude secondary causes and select the most appropriate pharmacological treatment. Some may require specific tests. 9 - Who should be treated? The treatment is indicated according to the risk of fracture (calculated by FRAX® tool). 10 - How to treat? Primary prevention measures are recommended since childhood. Several drugs have demonstrated efficacy, being addressed the indications to each of them. 11 - How long to treat? The optimal duration remains uncertain, being suggested the concept of “drug holiday”. 12 - How to monitor? Perform DXA 1 to 2 years after starting treatment. Bone biomarkers, although promising, are not recommended.

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

Introdução

A osteoporose (OP) – uma doença caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, aumento da fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas – é a doença metabólica do osso mais frequente, constituindo um problema de saúde global¹. Em 2000, o NIH definiu conceptualmente OP como doença esquelética caracterizada por compromisso da resistência óssea, predispondo para um maior risco de fratura². Sendo uma doença que afeta sobretudo mulheres pós-menopausa e homens idosos, e tendo em conta o envelhecimento da população, espera-se que o número de doentes com OP venha a aumentar nos próximos anos. Neste artigo, procura-se rever de uma forma sucinta os principais aspetos relativos ao diagnóstico e tratamento da OP, respondendo, para isso, a 12 questões fundamentais na prática clínica.

Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica, foi efetuada pesquisa na base de dados de literatura internacional Medline de artigos publicados em inglês e português, sob o termo Mesh «osteoporose». Os artigos foram selecionados inicialmente pela leitura do título e resumo. Dos artigos selecionados para inclusão, foram ainda revistas manualmente as referências bibliográficas e também incluídas as de maior relevância. Foram também utilizadas as principais recomendações europeias e americanas sobre OP. As normas de orientação clínica publicadas pela Direção Geral de Saúde foram igualmente consultadas, sendo referenciadas ao longo do artigo. Assim, na realização desta revisão, foram incluídas 40 publicações em inglês e 3 publicações em português.

O que é a osteoporose?

O esqueleto está em constante renovação ao longo da vida. Durante a infância e a adolescência ocorrem alterações no tamanho, forma e composição dos ossos, seguido de um período de consolidação até se atingir o pico de massa óssea, geralmente por volta da 3ª década de vida. Após isto, torna-se dominante o processo de remodelação óssea, no qual há reabsorção de osso antigo e deposição de osso novo. Este processo é mediado por osteoblastos e por osteoclastos e regulado por várias hormonas sistémicas, assim como por reguladores locais (o RANKL – receptor activador of nuclear factor kappa-B ligand – e a osteoprotegerina). Os osteoblastos e células estromais por ação de hormonas sistémicas, fatores de crescimento e citocinas produzem o RANKL que, ao ligar-se ao seu recetor, promove a osteoclastogenese e estimula a reabsorção óssea. Por outro lado, os osteoblastos e células estromais produzem osteoprotegerina, a qual, sendo um recetor armadilha, impede

a ligação do RANKL ao seu recetor, impedindo a formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos e favorecendo a formação óssea. O predomínio de um destes reguladores em relação ao outro determina qual o processo predominante – formação ou reabsorção³.

Além dos osteoclastos e osteoblastos, um terceiro tipo de célula está envolvido neste processo de remodelação óssea – osteócitos, os quais são osteoblastos com diferenciação final. De facto, o seu papel permaneceu desconhecido durante muito tempo e foi possivelmente subestimado⁴. Atualmente sabe-se que são importantes coordenadores do processo de remodelação óssea. Estão localizados em lacunas na matriz óssea e apresentam extensões citoplasmáticas, que permitem a comunicação entre si e com células da superfície óssea (osteoblastos e osteoclastos) – sistema lacuno-canalicular. Formam uma rede de células com capacidade de detetar pressões mecânicas e emitir sinais específicos (modulando a expressão e secreção de várias moléculas como insulín-like growth factor [IGF] – I e II, osteocalcina, esclerostina, c-fos, prostaglandinas, prostanóides e óxido nítrico) para as células na superfície óssea. Além disso, os osteócitos parecem ser igualmente importantes durante a sua apoptose. No osso podem ocorrer microfissuras, que criam interrupções do sistema lacuno-canalicular. Verifica-se um aumento da expressão de moléculas pró-apoptóticas nos osteócitos nas imediações das microfissuras, comparativamente com os osteócitos afastados. O osteócito em apoptose pode emitir uma mensagem sinalizadora, transmitida pelo sistema lacuno-canalicular, para as células da superfície óssea e células progenitoras, estimulando o ciclo de reabsorção/formação ósseas. Pensa-se que as zonas formadas por osso «antigo», altamente mineralizadas, sejam mais sujeitas a microfissuras e que, desta forma, o processo de remodelação desencadeado pelos osteócitos possibilite o desaparecimento das microfissuras que enfraquecem o osso e a substituição por osso novo com propriedades mais favoráveis. A apoptose dos osteócitos em torno de microfissuras funciona como um sinalizador para os osteoclastos, promovendo o início da reabsorção óssea. Uma explicação alternativa baseia-se na possibilidade de osteócitos vivos atuarem como inibidores da reabsorção pelos osteoclastos através da expressão de osteoprotegerina e outros inibidores dos osteoclastos. Pode ocorrer ainda ativação direta do processo de remodelação, resultante da expressão do RANKL pelos osteócitos. Os osteócitos desempenham ainda um papel major na homeostasia do fósforo, importante para a mineralização óssea, pela secreção de fatores como o fibroblast growth factor (FGF) 23⁴.

No adulto, a existência de diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e fragilidade esquelética pode ser resultante de um baixo pico de massa óssea, de uma perda óssea excessiva ou ambos³. Ocorre perda óssea excessiva quando há um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas, o que se verifica sobretudo em associação com a menopausa e o envelhecimento⁵. Nos

3–5 anos que precedem o último catamênio, a taxa de remodelação óssea acelera, uma vez que as alterações hormonais estimulam a produção de RANKL, voltando a desacelerar 3–5 anos depois. Com esta taxa acelerada, o equilíbrio ósseo é perturbado e, em média, ocorre uma perda óssea de cerca de 1% por ano³. No caso da perda óssea associada ao envelhecimento, embora envolva o mesmo desequilíbrio a nível das unidades de remodelação óssea, o processo iniciador não é tão claro. Tem início por volta da 6ª década de vida e processa-se a uma taxa mais lenta (cerca de 0,5% por ano)³.

Qual é a clínica da osteoporose?

A OP é uma doença silenciosa até ser complicada pela ocorrência de fraturas, as quais ocorrem quando o osso enfraquecido é sobre-carregado por traumatismos de baixo impacto, como quedas da própria altura (fraturas de fragilidade nos ossos longos) ou durante certas atividades da vida diária sem queda ou lesão específica, como no caso de fraturas de compressão vertebral^{3,5}. Neste último caso, uma perda significativa de estatura (história de perda de estatura superior a 4 cm nas mulheres ou superior a 6 cm nos homens; perda prospectiva de 2 cm nas mulheres ou 3 cm nos homens), o desenvolvimento progressivo de cifose, ou de dor aguda sugestiva de fratura compressiva, deve levar a uma avaliação imagiológica da coluna vertebral^{3,6}. As fraturas osteoporóticas podem ocorrer em qualquer local do esqueleto, mas mais frequentemente atingem as vértebras, o fémur proximal e o antebraço distal⁵. As fraturas do úmero proximal também podem ser englobadas neste grupo, dado que a probabilidade de um doente com OP ter uma fratura a este nível é 7 vezes superior quando comparado com indivíduos sem OP⁷. Quando avaliado por género, verifica-se que no sexo feminino as fraturas a nível do antebraço distal são as mais frequentes (24% antebraço, 21% anca, 16% vértebras, 10% úmero, 29% outras), enquanto no sexo masculino as fraturas vertebrais são o tipo mais frequente (16% vértebras, 14% anca, 10% antebraço, 5% úmero, 55% outras)⁸.

O risco de desenvolver uma fratura osteoporótica ao longo da vida varia entre 30–40%, sendo muito próximo do risco de desenvolver doença coronária⁹. Em alguns casos, pode haver recuperação completa mas, na maioria das vezes, a recuperação é lenta e incompleta, deixando sequelas como dor crónica e deformidade, que condicionam limitação funcional e incapacidade^{3,5}. As fraturas da anca são aquelas que causam maior morbidade e mortalidade. Cerca de 50% dos doentes que deambulavam não são capazes de o fazer um ano após a fratura^{3,9,10}. Em homens e mulheres idosos, a taxa de mortalidade global está aumentada cerca de 5–8 vezes durante os primeiros 3 meses após fratura da anca, persistindo o risco de mortalidade mais precoce associado à fratura aumentado por 5–10 anos, embora tendendo a diminuir gradualmente com o tempo^{11,12}.

As fraturas vertebrais são o tipo mais frequente e a sua ocorrência indica sempre um alto risco para futuras fraturas^{3,13}. Como tal, os doentes com fraturas vertebrais frequentemente apresentam fraturas recorrentes, aumentando a incapacidade à medida que aumenta o número de fraturas¹¹. Além das complicações já referidas para as fraturas osteoporóticas em geral, a ocorrência de múltiplas fraturas vertebrais torácicas pode resultar em doença pulmonar restritiva, assim como múltiplas fraturas lombares podem alterar a anatomia abdominal, levando a obstipação, dor abdominal e saciedade precoce⁵. Também se associam a aumento da mortalidade, a qual aumenta com o tempo após o diagnóstico de fratura^{3,12}. No caso das fraturas do punho, embora associadas também a dor e perda da função durante a fase aguda, podendo interferir igualmente em atividades diárias específicas, geralmente a recuperação é completa^{5,11}.

Quais são os fatores de risco?

Densidade mineral óssea baixa

Por definição, a OP é uma doença esquelética caracterizada por um compromisso da resistência óssea, a qual reflete a integração de 2 propriedades: a densidade e a qualidade ósseas. Atualmente, ainda não existem métodos clínicos disponíveis para avaliar a qualidade óssea, pelo que a medição da DMO constitui a técnica primária para o diagnóstico de OP pré-fratura, para a monitorização do tratamento e para a previsão quanto ao risco de futuras fraturas^{3,11}. No entanto, a ocorrência de uma fratura de fragilidade é suficiente para fazer um diagnóstico clínico de OP, independentemente do valor da DMO³.

Atualmente existem disponíveis várias técnicas para determinar a DMO, sendo a absorciometria radiológica de energia dupla (DXA) considerada a técnica padrão^{5,11}. A DXA utiliza uma quantidade de radiação muito inferior à utilizada numa radiografia convencional e é bastante versátil, permitindo avaliar vários locais esqueléticos. No entanto, são usados para o diagnóstico e classificação os valores da coluna lombar e do fémur proximal (DXA central), uma vez que estes são locais onde há uma maior proporção de osso trabecular e onde, conseqüentemente, a perda óssea é mais rápida¹³. Os resultados são apresentados em valores absolutos (em g/cm²) e através de 2 pontuações (*scores*), que representam desvios-padrão (DP) em relação a um valor médio de DMO: *T-score*, que compara a DMO individual com o valor médio de indivíduos jovens normais; *Z-score*, que compara a DMO individual com a DMO esperada para a idade e para o sexo⁵.

Com base no *T-score*, um grupo de peritos da OMS estabeleceu uma definição operacional de OP (tabela 1). Estes critérios definidos com base no *T-score* aplicam-se a mulheres pós-menopausa e homens com ≥ 50 anos. No caso das mulheres pré-menopausa e homens com < 50 anos, a International Society for Clinical Densitometry recomenda a utilização do *Z-score* (considerando DMO inferior à esperada para a idade e género quando inferior a $-2,0$ DP)⁶. Por cada DP que diminui na DMO ajustada para a idade e género, o risco total de fratura aumenta em cerca de 1,5–3 vezes¹¹. A DMO da anca é aquela que melhor prevê o risco de fratura da anca, mas uma DMO diminuída em qualquer ponto do esqueleto prediz fratura potencial não só naquele sítio como em qualquer outro local³. No entanto, a utilização da DXA apresenta algumas limitações: a presença de osteomalacia pode subestimar a matriz óssea total devido a uma diminuição na mineralização óssea; por outro lado, a presença de osteófitos da osteoartrite ou osteoartrite, situações comuns nos idosos, contribuem para a densidade medida, mas não necessariamente para a resistência esquelética, interferindo assim nos resultados obtidos¹¹.

Embora a DXA seja considerada a técnica padrão para o diagnóstico de OP, a maioria dos indivíduos em que ocorre uma fratura de fragilidade apresentam valores de DMO acima do limiar de OP (DMO baixa ou normal), implicando a existência de outros fatores interferentes no risco de fratura^{9,14,15}. Várias outras características esqueléticas, como a geometria óssea, microarquitatura, mineralização, *remodelling* e microdano ósseo, influenciam a resistência óssea e são, no global, designados por qualidade óssea.

Tabela 1

Definição operacional segundo a OMS

<i>T-score</i>	Classificação
≥ -1 DP	Normal
$-2,5$ DP a -1 DP	Baixa densidade mineral óssea
$\leq -2,5$ DP	Osteoporose
$\leq -2,5$ DP + fratura de fragilidade	Osteoporose grave

Adaptado de National Osteoporosis Foundation⁵.

No entanto, a avaliação clínica da qualidade óssea não está tão facilmente acessível quanto a avaliação da DMO. No caso da microarquitetura óssea e *remodelling*, podem ser avaliadas por biópsia óssea, através de histomorfometria e tomografia microcomputorizada. No entanto, para tal é necessária a realização de biópsia da crista ilíaca, que é um procedimento invasivo e de acessibilidade limitada, sendo atualmente usado primariamente como método de investigação. Como alternativa, várias modalidades imagiológicas têm demonstrado ser capazes de medir a geometria, microarquitetura e resistência ósseas (tomografia computadorizada quantitativa, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, ressonância magnética de alta resolução). No entanto, comparativamente com a DXA, estas técnicas têm custo elevado e acesso limitado, além de exporem os indivíduos a maiores quantidades de radiação ionizante¹⁵.

Numa tentativa de incorporar na prática clínica uma tecnologia não-invasiva e de fácil acesso, que permitisse melhorar a predição do risco de fratura, foi desenvolvido o *trabecular bone score* (TBS), que é um índice de textura derivado da imagem de DXA da coluna lombar e que avalia variações nos níveis de cinzento (pixels) da imagem a duas dimensões (2D), fornecendo assim um índice indireto da microarquitetura trabecular. Deste modo, uma estrutura trabecular densa produzirá uma imagem 2D com grande número de variações de pequena amplitude no valor-pixel, associando-se a um valor TBS alto, enquanto a projeção 2D de uma arquitetura óssea deteriorada produz uma imagem com um baixo número de variações de valor-pixel de grande amplitude, associando-se a um baixo TBS. Os resultados deste índice (expresso sem unidade) são fornecidos para cada vértebra e também para a coluna lombar total (L1-L4), podendo as vértebras anormais (fraturadas ou com osteoartrite) ser excluídas da análise, à semelhança do que é feito com a medição da DMO¹⁵.

Apesar de não ser uma medida direta da microarquitetura trabecular, o TBS poderá melhorar a predição do risco de fratura atendendo às correlações encontradas em estudos *ex-vivo* com medidas de microarquitetura trabecular (densidade de conectividade, número de trabéculas e separação entre trabéculas). Estudos em mulheres pós-menopausa e homens idosos têm demonstrado, consistentemente, que um baixo TBS se associa a um aumento do número de fraturas prevalentes e incidentes. De um modo geral, a diminuição de um DP no TBS confere um aumento de 20-50% no risco de fratura vertebral, anca e fratura de fragilidade total em mulheres pós-menopausa e confere um aumento de 30-40% no risco de fratura da anca e fraturas osteoporóticas major em homens idosos¹⁵. Em alguns dos estudos, esta associação entre TBS e risco de fratura foi independente da DMO determinada por DXA central e de fatores de risco clínicos, suportando o uso do TBS para avaliar o risco de fratura vertebral, anca e osteoporótica major em mulheres pós-menopausa e para avaliar o risco de fratura da anca e fratura osteoporótica major em homens com mais de 50 anos^{6,15}.

O seu uso em mulheres pré-menopausa ou homens com menos de 50 anos não pode para já ser recomendado por falta de estudos publicados¹⁵.

Atendendo à influência dos tecidos moles abdominais sobre a região de interesse para avaliação do TBS, este não deve ser determinado em indivíduos com índice de massa corporal inferior a 15 kg/m² ou superior a 37 kg/m²¹⁵.

Começa a ser também possível avaliar o processo de remodelação óssea através do doseamento de biomarcadores (BMO) séricos, que são resultantes do metabolismo ósseo². Constituem uma forma dinâmica de avaliação da atividade esquelética e incluem: fosfatase alcalina óssea e osteocalcina (índices de formação óssea); piridinolinas e deoxipiridinolinas urinárias, e telopeptídeo do colagénio tipo I séricos e urinários (índices de reabsorção óssea)^{2,16,17}. Refletem mudanças na remodelação óssea que ocorrem num intervalo de tempo relativamente curto (vários dias a meses), antes que seja possível detetar alterações na DMO². No entanto, embora avaliem o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea e estejam geralmente inversamente relacionados com a DMO, as correlações não são suficientemente fortes, sendo influenciadas por vários fatores: biológicos não modificáveis (idade, sexo, etnia, fratura em cicatrização, função hepática e renal e outras doenças associadas); fatores relacionados com alimentação, exercício, ritmo circadiano e variações sazonais; e fatores inerentes à própria técnica^{16,17}. Assim, tendo em conta a alta variabilidade, a baixa capacidade preditiva para o doente individual e a falta de limiares para a tomada de decisões clínicas, por enquanto não está recomendada a sua utilização na prática clínica^{3,11}.

Fatores de risco clínico

Embora a determinação da DMO seja a técnica padrão para identificar os indivíduos com OP, como já referido não é suficiente para a determinação do risco total de fratura³. Além dos aspetos da DMO e da qualidade óssea, fatores de risco clínicos aumentam o risco de fratura¹⁵. De facto, um grande número de outros fatores de risco clínicos tem sido identificado através de estudos epidemiológicos, os quais podem ser reconhecidos durante a avaliação clínica, facilitando a identificação dos indivíduos em risco (tabela 2)^{11,12,18}. Estes fatores de risco podem influenciar diretamente a DMO ou aumentar o risco de fratura de forma independente. Os fatores que interferem com a DMO são na sua maioria genéticos, no entanto, fatores relacionados com o estilo de vida não devem ser subestimados. Inatividade física e dieta com um aporte insuficiente de cálcio, fósforo e vitamina D comprometem a formação e mineralização ósseas, assim como aumentam a reabsorção óssea. Em indivíduos com um consumo inadequado destes nutrientes, a massa óssea e a força diminuem, aumentando o risco de fratura, assim como diminui a massa e força musculares, comprometendo a função neuromuscular e o equilíbrio, levando a um aumento

Tabela 2
Fatores de risco clínicos

Fatores de risco major	Fatores de risco minor
Idade > 65 anos	Artrite reumatoide
Fratura vertebral (compressão)	História de hipertireoidismo clínico
Fratura de fragilidade após os 40 anos de idade	Tratamento crónico com anticonvulsivantes
História familiar de fratura osteoporótica	Baixo consumo de cálcio
Corticoterapia sistémica com > 3 meses de duração	Tabagismo
Síndromes de má absorção	Consumo excessivo de álcool
Hiperparatiroidismo primário	Consumo excessivo de caféina
Propensão para quedas	Peso < 57 kg
Osteopenia no raio-x	Perda ponderal superior a 10% aos 25 anos de idade
Hipogonadismo	Tratamento crónico com heparina
Menopausa precoce (antes dos 45 anos)	

Adaptado de Kanis¹⁸.

do risco de quedas¹⁹. Estão particularmente em risco para déficit de cálcio indivíduos com síndromes de má absorção intestinal, sob corticosteroides ou anticonvulsivantes, com diminuição da secreção ácida gástrica (pós-bypass gástrico, anemia perniciosa, uso de inibidores da bomba de prótons) e doença renal crônica. Os indivíduos alectuados/diminuição da mobilidade, com síndromes de má absorção intestinal e sob corticosteroides ou anticonvulsivantes estão em maior risco para déficit de vitamina D³. Outros fatores parecem influenciar o risco de fratura de forma independente do valor da DMO. Por exemplo, a idade é um fator de risco independente da DMO, uma vez que para um mesmo valor de *T-score* o risco de fratura é muito superior num indivíduo mais idoso^{11,16}. Além disso, fatores relacionados com a predisposição para quedas e o próprio mecanismo da queda também influenciam o risco de fratura^{2,18}. Assim, a identificação dos indivíduos em risco através da determinação de fatores clínicos é crucial numa estratégia “procura de casos”, permitindo uma melhor avaliação do risco de fratura e uma utilização mais adequada da DXA^{9,11}.

Quais as causas secundárias de osteoporose?

Além da perda de massa óssea associada à menopausa ou ao envelhecimento (OP primária tipo I e tipo II), esta pode ocorrer devido a uma variedade de doenças crônicas ou medicações que afetam negativamente o metabolismo ósseo (OP secundária)^{13,20}. As causas mais comuns (tabela 3) parecem variar de acordo com as características demográficas. No sexo masculino, em 30-60% dos casos de OP há uma causa secundária identificável, sendo as mais comuns o hipogonadismo, os glicocorticoides e o alcoolismo.

Tabela 3
Causas secundárias de OP

<i>Endócrinas ou metabólicas</i>	Acromeglia, diabetes mellitus, deficiência de GH, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, hipofosfatemia, porfiria, gravidez
<i>Nutricionais ou gastrointestinais</i>	Alcoolismo, anorexia nervosa, deficiência de cálcio e de vit. D, doença hepática crônica, síndromes de má absorção (incluindo doença celíaca, doença Crohn, ressecção gástrica ou bypass), nutrição parentérica total
<i>Fármacos</i>	Glicocorticoides, inibidor da bomba de prótons, anticoagulantes (heparina, varfarina), anticonvulsivantes, antiepilépticos, acetato medroxiprogesterona, inibidores selectivos da recaptção da serotonina, agonistas do GnRH, glitazonas, hormonas tiroideias em doses supra-fisiológicas, excesso de vit. A, inibidores da aromatase, terapêutica de privação de androgénios, imunossuppressores, quimioterapia, lítio
<i>Distúrbios do metabolismo do colagénio</i>	S. Ehlers-Danlos, homocistinúria devido a deficiência de cistationina, S. Marfan, osteogenese imperfecta
<i>Outros</i>	SIDA/VIH, espondilite anquilosante, DPCO, doença Gaucher, hemofilia, hipercalcúria, imobilização, depressão major, mieloma e algumas neoplasias, transplante de órgãos, insuficiência renal crônica, acidose tubular renal, artrite reumatoide, mastocitose sistémica, talassemia

Adaptado de AACE Osteoporosis Task Force³.

Tabela 4
Indicações para realização de DXA (segundo NOF)

Mulheres com ≥ 65 anos e homens com ≥ 70 anos, independentemente da presença/ausência de fatores de risco clínicos
Mulheres pós-menopausa com < 65 anos, mulheres perimenopausa e homens entre os 50-69 anos que tenham fatores de risco para fratura
Adultos com doença/sob terapêutica associada a baixa massa ou perda óssea
Adultos com fratura após os 50 anos

Adaptado de National Osteoporosis Foundation⁵.

Nas mulheres na perimenopausa, 50% dos casos estão associados a causas secundárias, sendo as mais comuns o hipogonadismo, a tireotoxicose e os anticonvulsivantes. No caso das mulheres pós-menopausa, a prevalência das causas secundárias é muito menor². Como pode haver sobreposição entre formas primárias e secundárias, a sua presença deve ser sempre considerada, particularmente porque muitas das causas secundárias têm tratamentos específicos²¹.

Quem rastrear?

Embora a perda óssea seja assintomática, a OP pode ser diagnosticada e tratada antes de ocorrer uma fratura. Durante esta fase assintomática, o diagnóstico baseia-se na determinação da DMO. No entanto, só deve ser considerada a sua realização quando se considera que esta possa auxiliar na tomada de decisão quanto à necessidade de iniciar tratamento farmacológico². Deste modo, todas as mulheres e homens com mais de 50 anos devem ser avaliados clinicamente para determinar a presença de fatores de risco para OP, de modo a decidir quanto à necessidade de avaliar a DMO por DXA^{3,5}.

Como rastrear?

Os indivíduos com um ou mais fatores de risco clínicos deverão ser submetidos a uma determinação da DMO com DXA^{3,11}. Segundo a NOF, a realização de DXA está indicada em mulheres com idade ≥ 65 anos e homens com idade ≥ 70 anos. Nas mulheres pós-menopausa com menos de 65 anos, mulheres perimenopausa e homens entre os 50-69 anos, a realização de DXA está indicada quando estão presentes fatores de risco para fratura (um fator de risco major ou 2 fatores de risco minor). Está ainda indicada a sua realização para rastreio em adultos com doença/sob terapêutica associadas a baixa massa ou perda óssea (tabela 4)^{5,22}. Estas são também as recomendações apontadas pela Direção Geral da Saúde²². A realização de DXA está também indicada em adultos com fratura de fragilidade. Nestes casos, uma vez que já há um diagnóstico clínico de OP, a determinação do valor da DMO destina-se sobretudo à obtenção de um valor basal para posterior monitorização^{3,5}.

Com que periodicidade determinar a densidade mineral óssea?

Após uma primeira avaliação dentro da normalidade, a frequência da reavaliação da DMO depende dos resultados do teste inicial e da probabilidade de perda óssea clinicamente significativa³. Se o *T-score* na primeira avaliação for muito acima do limite inferior do normal, a DXA pode ser repetida em 5-10 anos, uma vez que a probabilidade de transição para valores compatíveis com OP é baixa^{3,23}. Se o *T-score* estiver no limite inferior do normal, a DXA deverá ser repetida em 3-5 anos³. No entanto, este intervalo pode ser encurtado se estiverem presentes fatores de risco que o justifiquem.

Segundo a norma de orientação clínica da Direção Geral de Saúde, os indivíduos com mais de 65 anos que apresentem uma

Tabela 5

Avaliação laboratorial de rotina/exclusão de causas secundárias nos doentes com osteoporose

1 - História clínica (avaliação detalhada de fármacos) + exame físico	<p>Hemograma completo, velocidade de sedimentação ou proteína C reativa, creatinina sérica, perfil hepático, fosfatase alcalina, cálcio sérico (total corrigido para albumina ou ionizado), glicose, função tiroideia, 25-hidroxivitamina D</p> <p>Excreção urinária de cálcio (urina 24); paratormona, fósforo</p> <p>- S. Cushing: cortisol livre urinário, prova de frenação noturna com dexametasona</p> <p>- Hemocromatose: ferro, ferritina, transferrina, saturação de transferrina</p> <p>- Doença celíaca: anticorpos antiendomísio, antitransglutaminase, antigliadina</p> <p>- Mieloma múltiplo: eletroforese proteínas séricas e/ou urinárias; cadeias leves</p> <p>- Mastocitose: triptase sérica, N-metilhistamina urinária</p>
2 - Avaliação basal em todos os doentes	
3 - Considerar	
4 - Se suspeita de:	
5 - Biópsia óssea	<p>Mulher pré-menopausa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LH, FSH, estrogénio • Exclusão de doenças reumatológicas (ex: LES) • Anorexia nervosa <p>Homens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LH, FSH, testosterona total e livre, SHBG • PSA

DXA com resultado normal não necessitam de repetir o exame. No caso de a primeira DXA ter sido realizada em mulheres perimenopausa e ter um valor normal, esta só deverá ser repetida após os 65 anos. Se a primeira avaliação por DXA tiver revelado osteopenia, o exame só deverá ser repetido 5 anos depois²². Além disso, tendo em conta que o intervalo de tempo estimado até desenvolver OP vai encurtando com o aumento da idade, o intervalo de reavaliações também poderá ser encurtado à medida que a idade avança, particularmente mulheres com mais de 85 anos²³. Nos casos em que o *T-score* está próximo do limiar de intervenção, a DXA deverá ser repetida em 1–2 anos³. Após cada reavaliação, o intervalo de tempo até nova DXA deve ser ajustado tendo em conta o novo resultado obtido²⁴.

Como avaliar os doentes com osteoporose?

Uma vez estabelecido o diagnóstico de OP e antes de iniciar qualquer tipo de tratamento, deverá ser realizada uma avaliação médica abrangente em todos os doentes, independentemente da presença/ausência de fraturas prévias. Esta avaliação tem por objetivo excluir doenças que mimetizem a OP (osteomalacia, mielomatose), identificar situações que causam/contribuem para a perda óssea, avaliar a gravidade, selecionar o tipo de tratamento mais adequado, obter valores basais para monitorizar a resposta ao tratamento e determinar o prognóstico (risco de futuras fraturas)¹⁸.

Esta avaliação tem por base a realização de uma história clínica e exame físico aprofundados, com particular destaque para potenciais fármacos e sinais de doenças subjacentes. A investigação subsequente terá por base os achados obtidos. A probabilidade de se identificar uma causa secundária é maior entre as mulheres pré-menopausa e em homens, mas uma avaliação para exclusão de situações simples, comuns e potencialmente tratáveis, está indicada em todos os doentes²⁵. A avaliação inicial deve incluir realização de hemograma completo, velocidade de sedimentação ou proteína C-reativa, creatinina sérica, perfil hepático com GGT, cálcio sérico (total corrigido para albumina ou ionizado), fosfatase alcalina, glicose, 25-hidroxivitamina D e função tiroideia, permitindo detetar mais de 90% dos distúrbios secundários que, de outra forma, seriam assintomáticos^{3,21,25,26}. Além desta avaliação inicial, deverá ser considerada em cada caso a avaliação dos níveis de fósforo sérico, paratormona e excreção de cálcio em urina de 24 horas. Exames mais específicos podem estar indicados se estiverem presentes achados clínicos sugestivos (tabela 5)^{3,21,25,26}. Caso os resultados sejam normais, mas a gravidade da OP seja incomum para a idade e sexo, podem igualmente estar indicados exames complementares adicionais, inclusive biópsia óssea^{3,21,25,26}.

Quem tratar?

A decisão de iniciar tratamento farmacológico tem por base o risco de fratura. Tendo em conta a grande prevalência de indivíduos com baixa DMO (osteopenia) em relação aos indivíduos com OP, a maioria das fraturas ocorre no primeiro grupo devido ao maior número de indivíduos em risco. Deste modo, as decisões terapêuticas devem incorporar outros fatores clínicos que contribuem para o risco de fratura, para além do valor da DMO^{27–29}. Nenhum fator de risco isoladamente é suficiente para prever o risco total de fratura. Como tal, têm sido criadas ferramentas que procuram integrar vários fatores e, assim, calcular o risco total de fratura para um indivíduo em particular³. O Fracture Risk Assessment Tool (FRAX[®]), desenvolvida pela OMS em 2008, é uma ferramenta que permite calcular a probabilidade de fratura do fémur ou de fratura osteoporótica major (anca, vertebra, úmero, punho) em 10 anos, com base em: idade, sexo, índice de massa corporal, fratura prévia, história familiar de fratura da anca, tabagismo, consumo de álcool, medicação com corticosteroides, artrite reumatoide e outras causas secundárias de OP. A DMO do colo do fémur pode ser incluída para aumentar a previsão do risco de fratura. Uma vez que a probabilidade de fratura difere de forma marcada em diferentes regiões do mundo, a ferramenta FRAX[®] é calibrada para diferentes países, estando validada e disponível para utilização em Portugal^{9,11,14,29}. No entanto, esta ferramenta apresenta algumas limitações como: não considerar o efeito dose-resposta de alguns fatores de risco (n.º de fraturas prévias, tabaco, álcool, corticosteroides); usar apenas o *T-score* do colo do fémur (nos indivíduos com baixa DMO a nível vertebral e DMO relativamente normal a nível da anca, pode subestimar o risco de fratura); não incluir outros fatores de risco para fratura, como fatores de risco de quedas; e não considerar os doentes que já efetuaram terapêutica antiosteoporótica^{5,11,16}.

Com base na informação inicial obtida a partir dos fatores de risco clínicos, podem ser identificados 3 grupos de doentes. Em alguns casos, são identificados indivíduos de alto risco clínico para os quais está automaticamente indicado iniciar tratamento, independentemente do valor da DMO (por exemplo, indivíduos com fratura de fragilidade prévia). No extremo oposto estão os indivíduos de baixo risco, para os quais não está sequer recomendada a realização de DXA. Entre estes 2 grupos, estão indivíduos de risco intermédio, para os quais é fundamental a realização de DXA e posterior integração dos vários fatores, calculando o risco de fratura através da ferramenta FRAX[®]¹¹.

Atualmente, não existe evidência que suporte o uso do TBS como uma medida isolada que permita determinar a necessidade de tratamento, uma vez que, embora valores baixos de TBS se associem a um aumento do risco de fratura, ainda não foi definido um limiar

que identifique os indivíduos de alto risco que possam beneficiar de tratamento. No entanto, dado que o TBS permite prever o risco de fratura de forma independente da DMO e dos fatores de risco clínicos utilizados no FRAX®, poderá ser usado em associação ao FRAX® de modo a ajustar o risco de fratura calculado. Desde abril de 2014 que está disponível uma nova versão do FRAX® onde, após calcular a probabilidade de fratura incluindo a DMO, é possível selecionar a opção de ajustar para o TBS¹⁵.

Em suma, o tratamento farmacológico está indicado em doentes com fraturas da anca/vertebrais prévias; doentes com *T-score* < -2,5 DP a nível do colo do fémur ou vertebral, após exclusão de causas secundárias; e doentes com *T-score* -2,5 a -1 DP a nível do colo do fémur ou vertebral, com uma probabilidade de fratura da anca a 10 anos \geq 3%, ou probabilidade de fratura osteoporótica maior a 10 anos \geq 20% (determinado através do FRAX®)^{3,5}.

Como tratar?

Medidas gerais

A prevenção da OP deve iniciar-se ainda na idade pediátrica¹³. De facto, a massa óssea alcançada precocemente na vida é talvez o mais importante determinante da saúde esquelética. Embora fatores genéticos (70–80%) e fatores hormonais exerçam uma influência significativa no pico de massa óssea, os fatores ambientais (alimentação e exercício físico) também desempenham um papel essencial, sendo passíveis de ser modificados, de forma a otimizar o desenvolvimento esquelético/maximizar o pico de massa óssea, prevenir a perda óssea associada à idade/causas secundárias e preservar a integridade estrutural do esqueleto^{2,3,13}.

Estas medidas de prevenção primária relacionadas com a alimentação, exercício físico, consumo de álcool e tabaco devem ser implementadas e promovidas precocemente na vida de um indivíduo, de forma a permitir um pico máximo de massa óssea, e adequadas às necessidades de cada faixa etária (tabela 6)^{30,31}.

Um consumo adequado de cálcio é necessário para a aquisição do pico de massa óssea e a manutenção subsequente da saúde óssea⁵. No entanto, em média, o consumo dos adultos é cerca de metade do recomendado. Além disso, as necessidades de cálcio aumentam com a idade⁴. Assim, está recomendado um consumo de 1.200 mg/dia para as mulheres pós-menopausa^{3,5,11,31}. Os doentes com consumo insuficiente devem alterar os seus hábitos alimentares (os produtos lácteos são uma fonte rica em cálcio, por exemplo, em 250 mL de leite estão presentes cerca de 300 mg de cálcio; alguns produtos hortofrutícolas, como a couve galega ou a couve lombarda, são excelentes fornecedores de cálcio) ou receber suplementos de cálcio (carbonato de cálcio; citrato de cálcio)³. Suplementação com doses superiores a 1.200–1.500 mg/dia tem benefício potencial limitado e pode aumentar o risco de desenvolver nefrolitíase ou doenças cardiovasculares⁵. A maioria dos adultos saudáveis apresenta também níveis séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores ao desejável, estando particularmente em risco de deficiência os doentes com mobilidade limitada, com reduzida exposição solar, com má absorção intestinal, insuficiência renal crónica, sob corticosteroides ou anticonvulsivantes³. Os níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D são o melhor indicador das reservas. O Institute of Medicine recomenda um aporte de 400–600 UI/dia, enquanto outras entidades apontam valores mais altos (800–1.000 UI/dia) para adultos com 50 ou mais anos^{3,4,10,31}. Além dos efeitos esqueléticos, a vitamina D tem efeitos benéficos sobre a força muscular e equilíbrio e, conseqüentemente, sobre o risco de quedas³.

É igualmente importante um consumo adequado de proteínas (0,8 g/kg/dia), uma vez que são necessárias para um funcionamento saudável do sistema musculoesquelético e, no caso da ocorrência

Tabela 6
Medidas de prevenção primária

Aporte adequado de cálcio
<p><i>Crianças e adolescentes</i> DDR* (mg/dia): < 6 M - 200; 7-12M-260; 1-3A-700; 4-8A-1000; 9-13A-1300; 14-18A 1300 Uso de suplementos em crianças saudáveis: sem efeito na DMO da anca ou coluna lombar e apenas pequeno efeito no membro superior (pouco provável que se traduza em reduções significativas do risco de fratura na infância ou mais tarde a vida) → não está recomendado o seu uso por rotina</p> <p><i>Mulheres pré-menopausa</i> DDR* (mg/dia): 19-30A-1000; 31-50A - 1000 Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso</p> <p><i>Mulheres pós-menopausa</i> DDR* (mg/dia): 51-70A-1200; > 70A - 1200 Uso de suplementos: indicados se não for possível aporte suficiente pela dieta (limitados a 500-600 mg/dia)</p> <p><i>Homens</i> DDR* (mg/dia): 19-30A-1000; 31-50A-1000; 51-70A-1000; > 70A - 1200 Uso de suplementos: indicados se não for possível aporte suficiente pela dieta (limitados a 500-600 mg/dia)</p>
Aporte adequado de vitamina D
<p><i>Crianças e adolescentes</i> DDR* (UI/dia): < 6 M - 400; 7-12M-400; 1-3A-600; 4-8A-600; 9-13A-600; 14-18A-600 Uso de suplementos: pode permitir melhorias clinicamente úteis na DMO em crianças com déficit de vitamina D se as pequenas melhorias verificadas na DMO se mantiverem com a suplementação contínua</p> <p><i>Mulheres pré-menopausa</i> DDR* (UI/dia): 19-30A-600; 31-50A - 600 Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso</p> <p><i>Mulheres pós-menopausa</i> DDR* (UI/dia): 51-70A-600; > 70A - 800 Uso de suplementos: indicados se deficiência ou risco de níveis baixos de vitamina D (1.000-2.000 UI/dia)</p> <p><i>Homens</i> DDR* (UI/dia): 19-30A-600; 31-50A-600; 51-70A-600; > 70A - 800 Uso de suplementos: evidência insuficiente para recomendar o seu uso</p>
Outras medidas alimentares
<p>Dieta equilibrada Fruta e vegetais: efeitos benéficos por induzir alcalose ligeira; fonte de vitamina K, vitamina C, antioxidantes e fitoestrogénios) – evidência limitada a estudos observacionais Consumo excessivo de sal (influenciando a excreção de cálcio) e bebidas gaseificadas (por redução do aporte de leite em alternativa ou por efeito independente no risco de fraturas)</p>
Exercício físico
<p><i>Crianças e adolescentes</i> Atividades de carga são eficazes em melhorar a massa óssea, particularmente em crianças na pré-puberdade, e será mais eficaz e naquelas com aporte mais alto de cálcio</p> <p><i>Mulheres pré-menopausa</i> Podem ser recomendados exercícios de impacto, embora efeitos modestos</p> <p><i>Mulheres pós-menopausa</i> Diferentes tipos de exercício têm efeitos benéficos em diferentes locais anatómicos. Programadas multimodais parecem ter efeito superior em aumentar ligeiramente a DMO e reduzir o risco de quedas e fraturas</p> <p><i>Homens</i> Treino de resistência (isolado ou combinado com treino de carga de alto impacto) é eficaz em preservar ou atrasar o declínio da DMO</p> <p>Nota: frequência, intensidade e duração ótimas – ainda não definidas</p>
Consumo moderado de álcool
<p>Uma bebida/dia – mulheres; 2 bebidas/dia – homens</p>
Evicção tabágica

*DDR: dose diária recomendada, de acordo com Institute of Medicine; M: meses; A: anos.

Tabela 7
Tratamento farmacológico

		Redução do risco de fratura			OP pós-menopausa		OP nos homens	OP induzida por CCT	
		Vert.	Não vert.	Anca	Prevenção	Tratamento		Prevenção	Tratamento
Bisfosfonatos	Ibandronato	✓			Oral: 2,5 mg id Oral: 150 mg/mês	Oral: 2,5 mg id Oral: 150 mg/mês IV: 3 mg (3-3 meses)			
	Alendronato	✓	✓	✓	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem	Oral: 10 mg id Oral: 70 mg/sem	Oral: 10 mg id Oral: 70 mg/sem		Oral: 5 mg id
	Risedronato	✓	✓	✓	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 5 mg id Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 35 mg/sem Oral: 150 mg/mês	Oral: 5 mg id	Oral: 5 mg id
Raloxifeno	Calcitonina	✓	✓	✓	IV: 5 mg (2-2 anos) Oral: 60 mg id	IV: 5 mg/ano Oral: 60 mg id	IV: 5 mg/ano	IV: 5 mg/ano	IV: 5 mg/ano
		✓				Nasal: 200 UI id SC: 100 UI id			
Ranelato de estrôncio		✓	✓	✓		Oral: 2 g id			
Denosumab		✓	✓	✓		SC: 60 mg (6-6 meses)			
Teriparatida		✓	✓			SC: 20 µg id	SC: 20 µg id		SC: 20 µg id

Adaptado de AACE Osteoporosis Task Force³.

de uma fratura, ajudam a diminuir o risco de complicações (úlceras de decúbito, anemia, infeções)^{3,13}.

Os doentes devem ser aconselhados a restringir o consumo de bebidas alcoólicas (< 3 bebidas/dia), uma vez que o álcool predispõe a deficiência de cálcio e vitamina D, além de aumentar o risco de quedas^{3,12}. Devem restringir o consumo de bebidas com cafeína para menos de 1–2 por dia, por diminuírem a absorção intestinal de cálcio e aumentarem a sua excreção urinária^{3,5}. O consumo de tabaco também está associado a um aumento do risco de fratura, pelo que deve ser promovida a cessação tabágica³.

O exercício é outro elemento fundamental. Embora os benefícios máximos decorram da prática de exercício antes da menopausa, quando influencia o pico de massa óssea, a realização de exercícios aeróbicos, de carga, ou de resistência em mulheres pós-menopausa permite prevenir em cerca de 2% a perda de DMO. Além disso, permite melhorar o equilíbrio e os mecanismos de resposta neuromuscular, a velocidade de movimentos e reflexos, diminuindo o risco de quedas^{3,13}. Por último, um regime de tratamento efetivo deve incluir ainda um programa de prevenção de quedas^{3,5}.

Tratamento farmacológico

Atualmente existem várias classes de fármacos disponíveis para o tratamento da OP (tabela 7). A escolha do tratamento deve ser individualizada, tendo em conta a eficácia, segurança, custo e conveniência para cada doente em particular²⁷.

Os bisfosfonatos (BF) são considerados tratamento de 1ª linha²⁷. São fármacos que se ligam aos cristais de hidroxiapatite, pelo que têm uma afinidade muito alta pelo osso. O ácido zolendronico é aquele que apresenta maior afinidade, seguido de alendronato > ibandronato > risedronato. Os BF que têm maior afinidade ligam-se com avidez à superfície óssea, mas difundem-se lentamente pelo osso; aqueles com menor afinidade distribuem-se mais amplamente pelo osso, mas têm menor tempo de residência quando o tratamento é suspenso^{32,33}. Os BF atuam inibindo a enzima farnesil-pirofosfato sintase presente nos osteoclastos, levando a redução da sua atividade reabsorptiva³³. Após o início do tratamento com BF orais, a supressão da reabsorção óssea ocorre em cerca de 3 meses, sendo mais rápida após a administração endovenosa³². No entanto, no momento da sua prescrição é necessário ter em conta algumas condicionantes. Quando administrados por via oral, podem causar irritação do esófago. Como tal, recomenda-se a sua ingestão com um copo cheio de água após jejum prolongado (geralmente ao acordar), devendo o doente permanecer de pé pelo menos 30–60 minutos após engolir o comprimido e sem ingerir mais alimentos (para permitir uma adequada absorção, uma vez que apenas 1%

é absorvido)^{32,33}. Como tal, doentes com qualquer alteração que atrase o esvaziamento esofágico, ou doentes incapazes de se manterem em pé ou sentados por pelo menos 30 minutos, não devem fazer tratamento com BF orais^{27,33}. Quando os doentes desenvolvem efeitos laterais gastrointestinais, o tratamento deverá ser alterado para BF endovenosos ou outra classe de fármacos em vez de trocar por outro BF oral, uma vez que o doente provavelmente irá experimentar os mesmos sintomas²⁷. No caso dos BF endovenosos, cerca de 1/3 dos doentes apresentam uma reação de fase aguda após a primeira toma (febre, mialgias, linfopenia), mas que raramente recorre com a administração repetida³³. A administração endovenosa rápida pode também causar toxicidade renal, estando o uso de BF endovenosos contraindicado em doentes com depuração da creatinina < 30–35 mL/min^{32,33}. Estão também contraindicados nos doentes com hipocalcemia¹¹. Outras questões que têm vindo a ser levantadas dizem respeito a potenciais efeitos secundários a longo prazo, o que poderá suscitar algum receio na prescrição destes fármacos em doentes mais jovens, que podem necessitar de tratamento por vários anos²⁷. Desde a aprovação e utilização generalizada dos BF que tem vindo a ser levantada a possibilidade de efeitos laterais raros, mas graves, como osteonecrose da mandíbula, fibrilação auricular, fraturas atípicas e carcinoma do esófago, mas sem uma relação de causalidade bem definida. Os resultados de vários estudos têm sido controversos, requerendo mais investigação. De momento, a relação risco-benefício permanece favorável à utilização de BF para prevenção de fraturas^{11,13,33,34}.

Outro grupo de fármacos em que está demonstrada eficácia na redução de perda óssea em todos os locais esqueléticos são os usados na terapia hormonal de substituição. No entanto, esta classe associa-se a riscos significativos (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e cancro da mama), pelo que atualmente a única recomendação para a sua utilização é o tratamento de sintomas vasomotores associados há menopausa, durante o menor intervalo de tempo e na menor dose eficaz⁵. Assim, apenas as mulheres com sintomas vasomotores e com OP, em que os benefícios ultrapassam os riscos relativamente a outras opções terapêuticas, poderá ser considerada a sua utilização²⁷. Não deve ser considerada para prevenção/tratamento de OP isoladamente^{5,11}.

O raloxifeno é o único modulador seletivo dos recetores de estradiol aprovado para uso no tratamento de OP. É um fármaco que atua ligando-se aos recetores do estradiol e, consoante os tecidos, tem uma ação agonista ou antagonista: no osso tem efeito estrogénico reduzindo a reabsorção (reduz o risco de fraturas vertebrais; sem evidência de redução do risco de fraturas não vertebrais ou da anca); noutros órgãos, como mama e útero, tem efeitos antiestrogénicos

Tabela 8

Eficácia antifratura dos fármacos mais frequentemente utilizados no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa

	Efeito sobre o risco de fraturas vertebrais		Efeito sobre o risco de fraturas não vertebrais	
	Osteoporose	Osteoporose estabelecida ^a	Osteoporose	Osteoporose estabelecida ^a
Alendronato	✓	✓	Sem evidência	✓
Risendronato	✓	✓	Sem evidência	✓
Ibandronato	Sem evidência	✓	Sem evidência	✓ ^b
Ácido zoledrónico	✓	✓	Sem evidência	✓ ^c
Terapia de substituição hormonal	✓	✓	✓	✓
Raloxifeno	✓	✓	Sem evidência	Sem evidência
Teriparatide e PTH	Sem evidência	✓	Sem evidência	✓ ^d
Ranelato de estrôncio	✓	✓	✓(anca inclusive ^b)	✓(anca inclusive ^b)
Denosumab	✓	✓ ^c	✓(anca inclusive ^b)	✓ ^c

^a Mulheres com fratura vertebral prévia.^b Apenas num subgrupo de doentes (análise *post hoc*).^c Grupos compostos por doentes com e sem fraturas vertebrais.^d Demonstrado apenas para teriparatide.Adaptado de Kanis et al.¹¹.

reduzindo o risco de neoplasia¹³. Outra ação benéfica consiste na redução dos níveis de colesterol total e LDL. No entanto, está associado a risco aumentado de eventos tromboembólicos (2–3 vezes) e pode associar-se a um agravamento dos sintomas vasomotores da menopausa^{10,13,27,32}. Deste modo, pode ser considerado tratamento de 1ª linha em mulheres jovens com grande risco de fraturas vertebrais em relação às da anca, ou como terapia de 2ª linha em mulheres com OP pós-menopausa que não toleram os tratamentos de 1ª linha²⁷.

O ranelato de estrôncio (RE) é um fármaco administrado por via oral (saquetas 2g/dia), aprovado para o tratamento da OP em vários países. Parece atuar por um mecanismo duplo, estimulando a formação e reduzindo a reabsorção óssea³². Tem o espectro de eficácia documentado mais alargado (tabela 8)¹¹. A diminuição da taxa de fratura é semelhante em magnitude à dos BF. O RE não está recomendado em doentes com insuficiência renal grave (depuração creatinina < 30 mL/min). Os efeitos adversos são geralmente ligeiros e transitórios. Numa meta-análise de ensaios clínicos, foi demonstrado um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV)³⁵. Não está estabelecida uma relação causal entre o RE e TEV. Contudo, o RE está contraindicado em doentes com história de tromboflebite. Num Safety Report publicado pela European Medical Agency (EMA) em 2012, apresentando uma análise conjunta de 7.572 doentes, foi sugerido um aumento de risco de enfarte de miocárdio, tendo levado a EMA a modificar as indicações da utilização do RE, estando restrito o seu uso em doentes com OP grave para os quais não seja possível outro tratamento médico, que não apresentem história de doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou HTA não controlada^{36,37}. A exclusão dos doentes com estas condições da análise praticamente mitiga o risco de enfarte. Também os dados de farmacovigilância não têm sugerido excesso de eventos cardíacos e estudos observacionais subsequentes não demonstraram qualquer aumento no risco³⁸. Um desses estudos englobou 112.445 sob tratamento para OP e verificou que o uso corrente ou passado de RE em mulheres com OP pós-menopausa, não se associou a aumento do risco de um primeiro enfarte do miocárdio, hospitalização por enfarte ou morte cardiovascular comparativamente com doentes nunca tratados³⁹. Assim, o RE é um tratamento efetivo para a OP em doentes com OP grave, podendo ser útil em doentes sem as contraindicações indicadas e mantendo vigilância de sintomatologia do foro cardiovascular³⁸.

A calcitonina é uma hormona polipeptídica que inibe a reabsorção óssea, mas em menor extensão que os outros fármacos antirreabsortivos. Era administrada diariamente por via nasal ou subcutânea como tratamento de 2ª linha em mulheres com OP e em menopausa há mais de 5 anos, que não podiam utilizar outras

terapêuticas mais potentes¹³. No entanto, recentemente, a FDA e a EMA pronunciaram-se contra a sua utilização, pelo risco plausível de neoplasias^{40,41}.

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que atua ligando-se com grande afinidade ao RANKL, impedindo a sua interação com o seu recetor presente na superfície dos osteoclastos e seus precursores, inibindo a atividade osteoclástica³². Está indicado no tratamento de OP em mulheres com alto risco de fratura, ou nos casos em que tenha havido intolerância ou falência do tratamento anterior³. Um aspeto atrativo, em termos de adesão terapêutica, passa pelo facto de ser administrado por via subcutânea a cada 6 meses. Ao contrário da maioria dos agentes antirreabsortivos, pode ser considerado em mulheres com insuficiência renal. Devido à possibilidade de infeções graves com o seu uso, devem ser pesados os benefícios e os riscos em mulheres a fazer tratamentos imunossupressores²⁷.

Os análogos da paratormona (PTH) – teriparatide e PTH 1-84 – são os únicos agentes anabolizantes aprovados. Quando administrados em baixas doses e de forma intermitente, têm efeitos predominantemente anabolizantes nos osteoblastos³². O seu uso está reservado para o tratamento de doentes de alto risco, incluindo os com *T-score* < -3,0 com uma fratura vertebral prévia, assim como para o tratamento de doentes com intolerância ou falência do tratamento anterior^{3,27}. A segurança e eficácia a longo prazo não foram avaliadas além dos 2 anos, de modo que a sua utilização está recomendada apenas durante este período de tempo. O uso sequencial de BF após terminar tratamento com análogos da PTH parece manter o ganho obtido na DMO^{27,32}. Estão contraindicados em doentes com hipercalcemia, outras doenças do metabolismo ósseo além da OP, doença renal grave, doenças malignas esqueléticas e radioterapia prévia ao esqueleto²⁷.

De um modo geral, a utilização de 2 ou mais agentes antirreabsortivos em simultâneo não está recomendada, uma vez que não existe evidência de uma redução superior no risco de fratura³. Também tem sido proposta a combinação de agentes antirreabsortivos e teriparatide, mas os resultados dos estudos não tem sido consistentes e, por outro lado, associa-se a um aumento do custo e de potenciais efeitos laterais^{3,27}. Como já referido, o tratamento sequencial de teriparatide com BF em doentes de muito alto risco parece ser benéfico, de forma a manter ou potenciar os efeitos benéficos do tratamento anabolizante^{3,11}.

Quanto tempo tratar?

A duração ótima do tratamento com BF permanece incerta, particularmente porque estes fármacos se acumulam no osso, criando um reservatório a partir do qual podem ser libertados durante

Tabela 9

Sugestão da duração do tratamento e do período de pausa

Risco de fratura	Duração do tratamento	Duração da pausa
Baixo	Tratamento raramente indicado	-
Ligeiro	5 anos	Suspender BF até uma ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura
Moderado	5–10 anos	Suspender BF durante 2–3 anos (ou menos se ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura)
Alto	10 anos	Suspender BF durante 1–2 anos (ou menos se ↓ significativa da DMO ou ocorrer uma fratura); considerar medicação alternativa durante a pausa dos BF

Adaptado de Watts e Diab³³.

meses ou anos após a suspensão do tratamento^{9,33}. Embora os riscos do tratamento pareçam ser pequenos, para doentes com baixo risco de fratura a razão risco-benefício pode ser negativa, tendo em conta as potenciais consequências que a supressão a longo prazo do metabolismo ósseo possa acarretar³³. Tem sido proposto o conceito de “drug holiday” em doentes sob tratamento com BF, com base na evidência de um efeito protetor sustentado sobre o ciclo de remodelação óssea e o risco de fratura em doentes que receberam tratamento com BF por 5 ou mais anos^{27,32}. Assim, a duração do tratamento e da pausa deve ser individualizada, tendo em consideração o risco de fratura e a afinidade/ligação do BF utilizado (tabela 9)^{10,33}. Com o RE há um ganho de massa óssea ao longo de 10 anos de tratamento, com concomitante redução progressiva da taxa de fraturas⁴².

Como monitorizar a eficácia do tratamento?

Quando são administrados BF, os osteoclastos param abruptamente de reabsorver osso, mas os osteoblastos continuam a preencher as lacunas já existentes. Nos meses seguintes, enquanto estas lacunas são preenchidas, o volume de osso aumenta e torna-se gradualmente mais denso. Como a reabsorção está inibida, o osso antigo não é reabsorvido e não são formadas novas lacunas para desencadear a deposição óssea (as taxas de reabsorção e de formação óssea são ambas muito baixas). No entanto, a matriz do osso existente torna-se mais compacta. A DMO aumenta rapidamente durante os primeiros 6 meses, enquanto as lacunas de reabsorção são preenchidas, e mais gradualmente ao longo dos 3 anos seguintes, enquanto o osso é mineralizado. Após estes 3 anos, a DMO do fémur alcança um planalto⁴³. Assim, a realização de DXA seriadas é fundamental na avaliação da resposta ao tratamento. Tendo em conta estes períodos de resposta ao tratamento com os BF e que as variações reais na DMO são pequenas, comparativamente à variabilidade inerente do próprio teste (erro de precisão), os intervalos em que devem ser realizadas as DXA de monitorização são definidos de modo a que a variação esperada esteja além da variabilidade do teste. A interpretação dos resultados seriados de DXA depende do pressuposto de que as mudanças mais pequenas na DMO estão além da margem de erro do teste³. Assim, deve ser realizada uma DXA em 1–2 anos após início do tratamento e, depois, a cada 2 anos^{3,5}. No caso de indivíduos com situações associadas a perda óssea rápida, por exemplo, doentes sob corticoterapia, pode ser apropriado testar mais frequentemente¹⁰. Se se verificar estabilidade do valor de DMO, é sinal de uma resposta adequada ao tratamento e, como tal, o intervalo entre avaliações pode ser aumentado. Por outro lado, se houver uma diminuição da DMO ou

uma fratura de fragilidade apesar do tratamento, torna-se necessário avaliar a adesão ao tratamento, possíveis causas secundárias e considerar a possibilidade de falência terapêutica, com necessidade de mudar para outro grupo farmacológico³.

Os BMO parecem ter a sua maior utilidade clínica na monitorização do tratamento¹⁶. Sabe-se que há uma diminuição dos níveis dos BMO de reabsorção em 4–6 semanas após início do tratamento antirreabsorptivo, refletindo a inibição da atividade osteoclástica, seguido de um declínio tardio (2–3 meses) dos marcadores de formação; finalmente, ambos os BMO alcançam um planalto. No caso do tratamento com agentes anabolisantes, ocorre o fenómeno oposto^{16,17}. No entanto, apesar destas alterações estarem bem documentadas, os objetivos a alcançar para cada tipo de tratamento e os benefícios em termos de redução de fraturas ainda não estão estabelecidos²⁶. Assim, por enquanto, não se recomenda o seu doseamento por rotina¹¹.

Conclusão

A OP é uma doença silenciosa até ser complicada por fraturas, acarretando consequências significativas a nível individual e social. Um alto nível de suspeição é necessário para o seu diagnóstico precoce, sendo por isso fundamental a implementação de medidas preventivas para evitar o seu desenvolvimento, que devem ser iniciadas ainda durante a fase de crescimento e desenvolvimento ósseos. Mesmo fatores durante o desenvolvimento intrauterino podem vir a interferir no risco futuro de OP e de fraturas. Nos últimos anos têm sido feitos avanços significativos, não só nos meios de diagnóstico e identificação dos indivíduos em risco, com o desenvolvimento de ferramentas de cálculo do risco de fratura, mas também em termos fisiopatológicos, como o reconhecimento de um papel central dos osteócitos na iniciação e regulação do processo de remodelação e identificação de elementos moleculares que controlam este processo, criando a possibilidade de novos alvos terapêuticos, como a esclerostina, a conexina 43 e podoplaína. Os fármacos disponíveis atualmente são eficazes, mas alguns estão limitados por efeitos laterais, comorbilidades ou adesão a longo prazo ao tratamento. Novos fármacos que combinem eficácia e tolerabilidade, alargando o leque de possibilidades terapêuticas, são esperados.

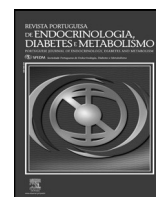
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–50.
- NIH Consensus Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. 2000; 17(1).
- AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16(3):1–37.
- Rocheffort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: The unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010;21:1457–69.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2013 [acessado em 25 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>.
- The International Society for Clinical Densitometry. 2015 ISCD Official Positions – Adult [acessado em 22 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.iscd.org/official-positions/>.
- Singh A, Adams AL, Burchette R, Dele RM, Funahashi TT, Navarro RA. The effect of osteoporosis management on proximal humeral fracture. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(2):191–8.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726–33.
- McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis J. Fracture risk assessment. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):887–93.
- Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2011 Dec;64(12):1042–50.

11. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23–57.
12. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S38–45.
13. Schuiling KD, Robinia K, Nye R. Osteoporosis update. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(6):615–27.
14. World Health Organization. WHO Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care Level. Summary meeting report. 2004.
15. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: The 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015;18(3):309–30.
16. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. Current concepts review. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):743–53.
17. Barco CMR, Arijia SM, Pérez MR. Biochemical markers in osteoporosis: Usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):149–52.
18. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Technical Report. 2007.
19. Hendrickx G, Boudin E, van Hul W. A look behind the scenes: The risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:462–74.
20. Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clin Biochem*. 2012;45(12):894–900.
21. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1009–20.
22. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 001/2010 de 30/09/2010 sobre Osteodensitometria.
23. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui L-Y, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*. 2012;366(3):225–33.
24. Gourlay ML, Preisser JS, Lui LY, Cauley JA, Ensrud KE. BMD screening in older women: Initial measurement and testing interval. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):743–6.
25. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:480–92.
26. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med*. 2012;32(2):105–12.
27. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):797–809.
28. Riek AE, Towler DA. The pharmacological management of osteoporosis. *Mo Med*. 2011;108(2):118–23.
29. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 027/2011 de 20/09/2011 sobre Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopausica.
30. Jones G, Winzenberg TM, Callisaya ML, Laslett LL. Lifestyle modifications to improve musculoskeletal and bone health and reduce disability—a life-course approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:461–78.
31. Reference intakes for calcium and vitamin-D. Institute of Medicine [acessado em 9 de agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports.aspx>.
32. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):365–71, 379–82.
33. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555–65.
34. Salari P, Abdollahi M. Long term bisphosphonate use in osteoporotic patients: A step forward, two steps back. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):305–17.
35. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. 2007;11(4):1–134.
36. European Medicines Agency (2013) PSUR assessment report — strontium ranelate. [consultado 27 Ago 2013]. Disponível em: www.ema.europa.eu
37. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that protelos/osseor remain available but with further restrictions. EMA/84749/2014.
38. Reginster J. Cardiac concerns associated with strontium ranelate. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1209–13.
39. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: A nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):737–45.
40. Adler C. Warning against calcitonin salmon for osteoporosis—cancer risk cited. *Physicians First Watch* 2013, March.
41. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of calcitonin containing medicines. EMA/731082/2012.
42. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):1115–22.
43. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med*. 2011;78(9):619–30.



Revisão

Espectro clínico das manifestações musculoesqueléticas da diabetes mellitus

Ana Raquel Marques^{a,*} e Iva Brito^b^a UCSP São Mamede, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Porto, Portugal^b Serviço de Reumatologia do Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 10 de maio de 2015

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 28 de março de 2016

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Patologias musculo-esqueléticas

Prevalência

R E S U M O

Introdução e objetivo: A diabetes mellitus pode estar associada a uma grande variedade de manifestações musculoesqueléticas, muitas vezes subclínicas, correlacionadas com tempo de evolução da diabetes e com controlo glicémico, que devem ser reconhecidas e tratadas atempadamente. Na maioria dos casos, estão associadas a incapacidade física e dor, e a sua abordagem precoce é importante para melhorar a qualidade de vida dos doentes. O objetivo é fazer uma revisão sobre as manifestações musculoesqueléticas da diabetes, focando-se na sua apresentação clínica, abordagem, diagnóstico e tratamento.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de artigos na Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, de *guidelines*, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando os seguintes termos MESH: diabetes mellitus, doenças musculoesqueléticas e prevalência.

Corpo da revisão: As manifestações musculoesqueléticas podem ser divididas em 3 grupos: manifestações intrínsecas da diabetes – enfarte muscular diabético; as mais comuns na diabetes, como a síndrome da mobilidade articular limitada, síndrome da mão diabética (síndrome da mão rígida/queiroartropatia diabética), capsulite adesiva, dedo em gatilho, contratura de Dupuytren, periartrite calcificada – mais frequentes – e, por último, manifestações com associação possível com os fatores de risco da diabetes, como a hiperostose esquelética idiopática difusa, gota e osteoartrite.

Conclusões: Existe uma associação entre as manifestações musculoesqueléticas e a diabetes, que ocorrem mais frequentemente na mão e ombro. O reconhecimento da associação entre a diabetes e a capsulite adesiva, contratura de Dupuytren e dedo em gatilho, facilita o seu correto diagnóstico, no contexto da diabetes, e o início rápido e apropriado do tratamento, que pode incluir uma otimização do controlo glicémico. No entanto, estudos adicionais são necessários para esclarecimento da sua fisiopatologia e a sua correlação com a progressão da doença.

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

Clinical Spectrum of Musculoskeletal Manifestations of Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes mellitus

Musculoskeletal diseases

Prevalence

Introduction and aim: Diabetes Mellitus is associated with several musculoskeletal disorders, whose development is dependent on the duration and metabolic control of Diabetes. These should be recognized and treated as soon as possible. In the majority of cases, these manifestations are associated with physical incapacity and pain, and an early diagnosis is important to improve the patient's quality of life. The present review addresses both the common and uncommon manifestations of Diabetes, focusing on their clinical presentations, diagnosis, management and treatment.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dr.ana.marques@gmail.com (A.R. Marques).

Methods: A research, in Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, of guidelines, meta-analyses, systematic reviews and randomized trials, published in the last ten years, in Portuguese, English and Spanish, was done, using the following MESH terms: *diabetes mellitus*, *musculoskeletal diseases* and *prevalence*.

Review: The musculoskeletal disorders can be divided into three categories: conditions unique to Diabetes - diabetic muscular infarction; conditions more frequent in Diabetes, such as limited joint mobility, diabetic hand syndrome/diabetic cheiroarthropathy, adhesive capsulitis, trigger finger, Dupuytren's contracture, peri-arthritis; and at last, conditions sharing risk factors of Diabetes, such as Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis, gout and osteoarthritis.

Conclusions: There is a relation between musculoskeletal disorders and Diabetes Mellitus. Hand and shoulder disorders occur more frequently than other musculoskeletal manifestations of diabetes. Recognition of the association between diabetes and shoulder adhesive capsulitis, Dupuytren's contracture and stenosing flexor tenosynovitis facilitates their correct diagnosis in the setting of diabetes and prompt initiation of appropriate treatment, which may include optimizing glycemic control. However, more studies are necessary to clarify the physiopathology and the correlation with the progression of the disease.

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

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica cuja incidência crescente se tornou um problema de saúde pública. Atinge mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial.

Em 2012, a DM foi causa de morte em 4,8 milhões de pessoas, metade das quais com idade inferior a 60 anos. Estima-se que em 2030 o número de pessoas atinja os 552 milhões, o que representa um aumento de 49%^{1,2}.

Na Europa, Portugal ocupa a taxa mais elevada de prevalência de DM, que, em 2013, foi de 13% em doentes com idades entre 20-79 anos (mais de um milhão)³. Em 2013, na Rede de Cuidados de Saúde Primários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de Portugal continental, o número de utentes com DM que utilizou os serviços (com, pelo menos, uma consulta registada) foi de 623.355 (dos quais, 51,4% nas unidades de cuidados de saúde personalizadas e 48,6% nas unidades de saúde funcional). Comparativamente a 2012, verificou-se um aumento de 8,5% do número de utentes com diabetes com consulta registada³. A taxa de cobertura da vigilância médica dos diabéticos com 2 ou mais consultas registadas foi de 82,7% em 2013, abrangendo um universo de 515.280 utentes com diabetes³.

A DM tem uma alta taxa de morbilidade e mortalidade associadas, principalmente por complicações microvasculares e macrovasculares. Embora possa ter repercussões em praticamente todos os órgãos, são os rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular os que são mais frequentemente estudados e investigados, pois são os que estão associados às complicações clinicamente mais severas da DM. Constitui, atualmente, uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de acidente vascular cerebral³.

As complicações musculoesqueléticas da DM são descritas como manifestações com grande impacto na qualidade de vida e elevado custo económico⁴.

Estas manifestações são, geralmente, pouco reconhecidas e subestimadas quando comparadas com complicações como neuropatia, nefropatia e retinopatia, habitualmente rastreadas de forma sistemática³. A presença destas comorbilidades está associada à duração da doença, deficiente controlo glicémico e à presença de complicações microvasculares⁴. Estudos recentes revelaram que a prevalência de manifestações musculoesqueléticas localizadas nas mãos e ombros, em doentes com DM tipo 1 e tipo 2, seria de 30%⁵. Saera Kidwai et al. avaliaram a prevalência das manifestações musculoesqueléticas no membro superior em doentes diabéticos tipo 2 e a patologia da mão era a mais frequente, comparativamente aos

doentes não diabéticos (20,4%, $p < 0,01$). O estudo permitiu ainda encontrar uma relação positiva entre a idade e a duração da DM com as patologias do membro superior⁴.

Desta forma, propomo-nos fazer uma revisão sobre as manifestações musculoesqueléticas da DM, focando-se na sua apresentação clínica, abordagem, diagnóstico e alguns aspetos terapêuticos.

Métodos

Em maio de 2014 foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, de *guidelines*, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados, publicados nos últimos 10 anos, em inglês, português e espanhol, utilizando os seguintes termos MESH: *diabetes mellitus*, *musculoskeletal diseases* e *prevalence*.

Numa primeira fase, as publicações foram revistas através dos títulos e *abstracts*, incluindo-se todas as publicações cujo objetivo referia as manifestações musculoesqueléticas da DM e excluindo-se todas as publicações que consistiam em artigos de opinião, editoriais, *letters* e notícias.

Os critérios utilizados para a inclusão de artigos foram: a disponibilidade das publicações em texto integral na internet e na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, e, após a sua leitura, todos os artigos cuja população de indivíduos apresentava DM tipo 1 ou tipo 2, em qualquer idade, com manifestações musculoesqueléticas. Foram excluídos todos os artigos que não se encontraram na forma integral, artigos repetidos e aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão previamente descritos. Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) da American Family Physician. Segundo esta taxonomia, a qualidade dos estudos está dividida em 3 níveis de evidência (1) estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente; 2) estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e 3) outra evidência) e a força de recomendação em 3 graus (A) consistente, evidência orientada para o doente; B) inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e C) consensos, evidência orientada para a doença).

Corpo da revisão

Dos 378 artigos identificados na pesquisa efetuada, 14 cumpriam os critérios de inclusão. Foram selecionados um estudo

Tabela 1

Classificação das manifestações musculoesqueléticas associadas à diabetes mellitus. Adaptada de Lebiez-Odrobina e Kay⁷

Manifestações intrínsecas da DM (a)	Manifestações mais comuns na DM (b)	Manifestações com possível associação a fatores de risco da DM (c)
Enfarte muscular diabético	Síndrome da mobilidade articular limitada Síndrome da mão rígida Dedo em gatilho Contratura de Dupuytren Síndrome do túnel cárpico Capsulite adesiva Periartrite calcificada Distrofia reflexa simpática Amiotrofia diabética Artropatia de Charcot	Hiperostose esquelética idiopática difusa Gota Osteoartrite

observacional retrospectivo, 2 *guidelines*, 3 revisões sistemáticas e 8 revisões baseadas na evidência.

Segundo a classificação de Dorota Libiedz-Odrobina e Jonathan Kay⁶, as manifestações musculoesqueléticas podem ser divididas em 3 grupos: a) manifestações intrínsecas da DM – o enfarte muscular diabético (DMI); b) manifestações mais comuns na DM, como as síndromes da mobilidade articular limitada, síndrome da mão diabética, capsulite adesiva (CA), dedo em gatilho, contratura de Dupuytren (CD), periartrite calcificada; c) manifestações com possível associação a fatores de risco da DM, como a hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), gota e osteoartrite (OA [ver tabela 1]).

As articulações mais afetadas na DM são as do ombro, mão e pé^{5,7}.

Saera Kidwai et al.⁴ avaliaram a prevalência das manifestações musculoesqueléticas no membro superior em doentes diabéticos tipo 2. A limitação da mobilidade articular (9,5 vs. 2,5%), síndrome do túnel cárpico (STC) (9 vs. 2%), dedo em mola (3,8 vs. 0,5%) e CD (1 vs. 0%) foram mais frequentes nos doentes diabéticos ($p < 0,05$). A nível do ombro, a CA e tendinites ocorreram em 10,9 e 9,5% dos doentes diabéticos, respetivamente, comparado com 2,5 e 2% dos doentes não diabéticos ($p < 0,01$)⁴.

a. Manifestações intrínsecas da diabetes mellitus

Enfarte muscular diabético

É uma complicação rara^{1,6,8}. Clinicamente, apresenta-se com edema e dor muscular, de início súbito, podendo haver envolvimento do músculo da coxa (80% dos casos). O diagnóstico é feito com base na história clínica e através de exames de imagem, principalmente através da ressonância magnética. A nível analítico, enzimas musculares como CPK mostram um aumento discreto^{1,6,8}. O diagnóstico diferencial é feito com miosite, trombose venosa, tumor e amiotrofia diabética, efeitos adversos das estatinas e rutura do quisto de Baker⁸.

A maioria dos doentes com DMI apresenta retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas, o que implica um componente isquémico local¹.

O enfarte muscular resolve espontaneamente em semanas ou meses, mas em 50% dos doentes há episódios recorrentes. O tratamento implica repouso e analgesia¹. Em revisão sistemática de 2010⁶ (nível de evidência 3) e em revisão bibliográfica de 2013⁸ (nível de evidência 3), o tratamento com antiagregantes plaquetários e/ou anti-inflamatórios é recomendado, mas por se basearem em ensaios clínicos não controlados de pequenas dimensões, pela raridade da patologia e consequente escassez de estudos randomizados controlados, a força de recomendação atribuída é C.

b. Manifestações comuns na diabetes mellitus

b.1) Região anatómica do ombro

Capsulite adesiva. Apresenta uma incidência de 4–29% dos doentes diabéticos, sendo a sua prevalência 5–6 vezes superior do que na população não diabética⁹.

É mais frequente em doentes com DM tipo 1, contudo, não se correlaciona de forma significativa com os níveis de HbA1c, quer em doentes com DM tipo 1 ou tipo 2⁶. Caracteriza-se por diminuição dolorosa da mobilidade do ombro, inicialmente por limitação nos movimentos de abdução e rotação externa, e geralmente é bilateral.

Ocorre em 3 fases, inicialmente com dor e rigidez do ombro, que persiste durante 10–36 semanas, com agravamento noturno e pouco responder a AINE (anti-inflamatório não esteróide), seguida de 4–12 meses de duração, na qual a rigidez se mantém, mas a dor gradualmente desaparece, surgindo apenas com movimentos extremos. Finalmente, uma fase de resolução, que demora 12–24 meses, e se caracteriza por melhoria espontânea da mobilidade e da dor. O diagnóstico é essencialmente clínico. É importante enfatizar o bom prognóstico e informar o doente sobre o curso natural da doença.

Numa revisão sistemática de 2004⁵ (nível de evidência 1), um ensaio clínico controlado e randomizado, envolvendo 93 doentes com CA, revelou melhoria no *score* Shoulder Pain and Disability Index, com infiltração intra-articular de corticosteroides combinada com tratamento fisioterápico numa fase inicial, mas sem revelar superioridade em relação ao placebo (uma injeção intra-articular de solução salina), ao final dos 12 meses. Uma revisão da Cochrane, incluída nesta revisão de 2004⁵, concluiu que não há evidência que apoie a recomendação da fisioterapia, nem a duração do tratamento, na CA, por se basear em ensaios clínicos de pequenas dimensões, com qualidade metodológica variável e heterogeneidade na população estudada. Portanto, a fisioterapia, como tratamento isolado, apresentou eficácia limitada no tratamento da CA⁵ (SORT A). Desta forma, a fisioterapia de curta duração com infiltração de corticosteroides é o tratamento com maior sucesso no tratamento da CA (SORT A)⁵. A artroscopia apresenta-se como uma opção terapêutica, principalmente nos doentes diabéticos insulino-dependentes^{5,6,9,10}.

Periartrite calcificada do ombro. Nos doentes diabéticos, é 3 vezes mais frequente do que na população em geral^{9,11}. As manifestações clínicas mais frequentes são dor crónica, que se agrava com o movimento, limitação funcional e fraqueza da cintura escapular, se existir rotura tendinosa. O diagnóstico pode ser comprovado por radiografia e ecografia, podendo visualizar-se depósitos de cálcio nos tecidos tendinosos e articulações.

Na fase aguda, repouso e gelo são aconselhados. Após a sua resolução, a fisioterapia com aplicação de calor profundo e ultrassons pode ser considerada⁹. Esta recomendação é apenas feita baseada em consensos de peritos e não existem ensaios clínicos randomizados e controlados que a suportem (nível de evidência 3). Um ensaio clínico randomizado e controlado, incluído na revisão de Garcilazo et al.⁹, inclui 15 doentes e recomenda o tratamento farmacológico com doses máximas de AINE e/ou infiltração de corticosteroides (betametasona ou metilprednisolona) (nível de evidência 2, SORT B)⁹. Um ensaio clínico randomizado e controlado de 2014, com 908 doentes¹² (nível de evidência 1), recomenda a técnica Barbotage com aspiração/destruição da calcificação por agulha ecoguiada, com melhoria sintomática (SORT B).

b.2) Região anatómica da mão

Dedo em gatilho

A prevalência nos doentes com DM varia de 5 a 36%, comparado com 2% na população geral, e o seu aparecimento está

relacionado com a maior duração da doença¹. Estudos revelam que, em comparação com a população não diabética, é mais frequente em mulheres, bilateral, com múltiplo atingimento de dedos, exceto do indicador e 5.º dedo¹³.

O mecanismo subjacente parece estar relacionado com um processo de glicosilação (AGE) do colágeno e a sua acumulação no tendão afetado, resultando em proliferação e espessamento do tecido fibroso na bainha do tendão, que causa aumento do volume distal ao ponto de constrição, ocasionando dor e limitação do movimento^{1,14,15}. No entanto, não se verifica uma associação com o controlo da glicemia, mas sim com a duração da doença⁸.

A tenossinovite dos flexores dos dedos apresenta-se tipicamente com um posicionamento do dedo em flexão, extensão ou ambos, e envolve mais comumente o primeiro, 3.º e 4.º dedos¹⁴. A apresentação clínica clássica com bloqueio inicial e ressaltado é suficiente, na maioria dos casos, para o diagnóstico⁸.

Na revisão de Perttu et al., de 2004⁵, um ensaio clínico prospetivo comparou o tratamento com injeções de corticosteroides e a cirurgia, num total de 26 doentes, e concluiu que o grupo de doentes tratados com corticosteroides tiveram maior alívio sintomático, mas demoraram mais tempo a atingir satisfação máxima na recuperação da função comparada com o grupo cirúrgico. A nível de recorrência foi igual nos 2 grupos (nível de evidência 3). A mesma revisão refere ainda um estudo controlado e randomizado de 1992, que comparou a eficácia de injeção de corticosteroides com injeção local de anestésico, e mostrou uma taxa de sucesso de 60% com injeção de corticosteroide vs. 16% no grupo controlo ($p < 0,05$) (nível de evidência 2). Portanto, parece razoável recomendar a imobilização em fase aguda e em casos prolongados, injeções com corticosteroides na bainha do tendão e, nos casos mais graves, ponderar cirurgia (SORT B)^{5,8}. As injeções de corticosteroides parecem ser menos efetivas em doentes diabéticos, mas não estão esclarecidas as razões⁵.

Contratura de Dupuytren

Caracteriza-se pelo espessamento e encurtamento da fásia palmar, formação de nódulos palmares e digitais, e pela formação de uma faixa pré-tendinosa com contratura em flexão do dedo afetado. Em doentes não diabéticos os dedos mais afetados são o 4.º e 5.º, enquanto em doentes diabéticos afeta sobretudo o 3.º e 4.º, e o envolvimento é frequentemente bilateral^{4,8}. Afeta preferencialmente o sexo masculino na população não diabética, ao contrário dos doentes diabéticos, mais prevalente no sexo feminino^{1,13}. A prevalência em diabéticos varia entre 20-63%, superior à prevalência na população não diabética (13%). Está associada à duração e ao deficiente controlo metabólico e glicémico, e à presença de complicações microvasculares^{2,8}.

O tratamento cirúrgico é recomendado em doentes diabéticos, tal como na população em geral, para restituir a função e evitar o agravamento da deformação. Esta afirmação é apoiada por 2 revisões baseadas na evidência, que incluem 2 ensaios clínicos prospetivos com 148 utentes submetidos a tratamento cirúrgico (nível de evidência 3)^{5,8}. A indicação de uma intervenção precoce vs. intervenção tardia é controversa, pela marcada variação individual na progressão e severidade da doença⁵. Há alguma evidência que aponta a DM como um fator de risco de recorrência pós-cirúrgica^{5,8}. Portanto, parece razoável recomendar o tratamento cirúrgico nestes doentes, mas por se tratar de estudos de caso e não existirem ensaios clínicos randomizados e controlados que a suportem, atribui-se uma força de recomendação C^{5,8}. Quanto ao tratamento não cirúrgico, a fasciotomia revelou uma taxa de sucesso similar à cirurgia até 5 anos em doentes não diabéticos, num estudo prospetivo com 138 doentes (nível de evidência 3)⁵. No entanto, trata-se de um ensaio clínico não randomizado e controlado, com *follow-up* de apenas 65% dos doentes, atribuindo-se

uma força de recomendação C⁵. As mesmas revisões sugerem que as injeções locais de corticosteroides e a fisioterapia têm pouco ou nenhum benefício (nível de evidência 3)^{5,8}. Por falta de evidência científica, as injeções de corticosteroides e fisioterapia não são recomendadas (SORT C). Num ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico¹ com 308 pacientes, dos quais 6,5% eram diabéticos, houve melhoria da contratura em flexão e da amplitude de mobilidade das articulações dos dedos com 3 ou mais injeções de colagenase. Sendo assim, a injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fásia palmar surgiu recentemente como opção terapêutica e mostrou-se eficaz no tratamento da CD (SORT B)¹. No entanto, trata-se de uma opção terapêutica dispendiosa.

Síndrome do túnel cárpico

Caracteriza-se por dor e parestesias na região entre o polegar e a porção média do 4.º dedo, com agravamento noturno, e que pode irradiar para o antebraço. Em casos avançados, pode ocorrer atrofia da musculatura tenar e perda da força de apreensão^{1,13}.

A prevalência em doentes diabéticos é de 20%, mas a incidência aumenta para 75% em doentes com síndrome da mobilidade articular limitada, e é mais frequente no sexo feminino e com polineuropatia. Pode ser indicativa de diagnóstico de DM em 5-8% dos doentes com STC, sendo mais comum em doentes com pré-diabetes^{1,2,8}.

O diagnóstico clínico é feito com o auxílio dos testes de Tinel e Phalen. Para confirmação diagnóstica e eventual tratamento cirúrgico, pode-se realizar estudo eletromiográfico^{1,8,14}.

A revisão baseada na evidência de Barreto et al.¹ inclui um ensaio clínico randomizado e controlado de 1993, envolvendo 32 doentes (53 nervos), que revelou uma melhoria franca com tratamento com corticosteroide, em que em apenas 8% dos nervos não houve resposta (nível de evidência 1). Uma revisão sistemática de 2007¹⁴, com 12 estudos com 671 participantes, inclui pelo menos 2 estudos randomizados e controlados de alta qualidade, com 141 doentes no total, demonstrou uma melhoria clínica do STC pelo menos durante um mês, com injeção local de corticosteroide (risco relativo de 2,58 – intervalo de confiança de 95%, 1,72 a 3,87) (nível de evidência 1). Desta forma, o tratamento conservador com infiltrações com corticosteroides é suportado pela evidência (SORT A)^{1,14}. A cirurgia pode ser necessária, com uma frequência 4-14 vezes superior em diabéticos do que na população em geral, embora com piores resultados clínicos^{1,8,14}. Uma revisão sistemática de 2008¹ inclui 4 ensaios clínicos randomizados e controlados, com 317 doentes no total, com melhoria sintomática com tratamento cirúrgico (intervalo de confiança de 95%, 1,04 a 1,46) (nível de evidência 1). O tratamento cirúrgico é, assim, eficaz em doentes diabéticos com STC (SORT A)^{1,8,14}.

Síndrome da mão rígida

A prevalência varia entre 8-50% em doentes diabéticos e 4-20% na população em geral^{2,8}.

Caracteriza-se por alterações cutâneas dos dedos e da palma da mão, com limitação indolor da mobilidade das pequenas articulações, pele endurecida e rígida, com aspeto céreo^{1,2}. Vários estudos sugerem uma forte relação entre síndrome da mão rígida (SMR) e retinopatia em doentes com DM tipo 1. Lawson et al. estudaram a relação da SMR com a retinopatia e concluíram que era mais prevalente em doentes diabéticos tipo 1 com retinopatia severa, enquanto Rosenbloom et al. mostraram uma maior prevalência em qualquer grau de retinopatia. Rosenbloom et al. mostraram, também, uma prevalência de proteinúria e de retinopatia de 11% em doentes diabéticos sem SMR vs. 50% em doentes diabéticos com SMR^{8,14}. Lawson et al. concluíram que, na DM tipo 1, a SMR se relacionava com a retinopatia, independentemente da idade e da duração da doença, ao contrário da DM tipo 2, em que

havia correlação com a idade e duração da doença, mas não com a retinopatia como fator independente¹³.

O diagnóstico é basicamente clínico, pela objetivação do *sinal da reza*, ou *sinal da oração*, e do *sinal do tampo da mesa*. A redução da mobilidade passiva é confirmada pela perda da extensão das interfalângicas proximais e metacarpofalângicas, menor que 180 e 60°, respetivamente^{1,8}.

A fisioterapia parece fundamental para aumentar a mobilidade das articulações da mão^{1,8}. No entanto, não existem ensaios clínicos sobre o papel do tratamento fisioterápico na SMR em doentes diabéticos⁸. Dado que a hiperglicemia agrava a condição, por aumentar a AGE do colagénio não-enzimático e aumentar a ativação da via do poliol, o controlo glicémico está recomendado e é fundamental no tratamento da SMR^{8,14}. Tem vindo a ser estudado o papel do sorbinil (inibidor da aldase reductase da via do poliol). Os resultados parecem ser favoráveis e sustentados, mas a hepatotoxicidade associada e o facto de os resultados serem limitados a relatos de caso de pequenas dimensões (2 doentes com DM tipo 1), não permite a recomendação por rotina (SORT C)^{8,14}.

b.3) Outras

Amiotrofia diabética

É mais frequente nos doentes com DM tipo 2, com idade entre 50-60 anos, e apresenta-se com um quadro clínico de dor severa, atrofia e fraqueza muscular subaguda uni ou bilateralmente, principalmente nos músculos proximais da coxa. O envolvimento da cintura escapular ocorre com menor frequência e o compromisso dos membros superiores e inferiores, que pode ocasionar tetraparesia, é raro⁸.

Trata-se de um diagnóstico de exclusão, já que a sua causa e incidência permanecem desconhecidas. A eletromiografia pode revelar sinais de desenervação em estádios precoces, havendo numa fase mais tardia sinais de regeneração por enervação colateral^{2,8}.

A abordagem farmacológica inclui agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida e a metilprednisolona². Uma revisão da Cochrane de 2009⁸ tem como objetivo rever a evidência de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da imunoterapia no tratamento da amiotrofia diabética. Concluíram que não existem ensaios clínicos aleatorizados e controlados que fundamentem a recomendação da imunoterapia como tratamento desta patologia (SORT A). O tratamento atualmente descrito na literatura é a otimização do controlo glicémico e a fisioterapia. Por se basear em ensaios clínicos de pequenas dimensões e de pouca qualidade, atribuímos uma força de recomendação C^{2,8}.

Distrofia reflexa simpática

Tipicamente, desenvolve-se após um trauma *minor* ou fratura óssea e está associada a condições predisponentes, como DM e outras patologias endócrinas (hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e síndrome metabólica). Apresenta-se com dor neuropática clássica, que inclui alodínia, dor tipo queimadura e hiperalgesia. Pode estar presente edema local e alterações sugestivas de envolvimento autonómico como alteração da sudorese, da coloração e da temperatura da pele^{1,8}.

A abordagem do doente diabético é semelhante à da população geral. As recomendações das *guidelines* baseadas na evidência de 2010¹⁶, realizadas por uma equipa de especialistas da *task force*, com base na classificação da «evidence-based guideline development» (EBGD), basearam-se em 94 estudos relevantes, incluindo 25 estudos sobre terapêutica oral ou tópica, 42 estudos sobre tratamentos invasivos, 15 sobre intervenções paramédicas, 4 estudos sobre prevenção primária e 8 sobre prevenção secundária. Sendo assim, não há evidência do paracetamol ser efetivo no tratamento da dor (nível de evidência 4); não há evidência suficiente no tratamento com AINE (nível de evidência 3, C); não há evidência

suficiente sobre os efeitos dos opioides orais na dor (nível de evidência 3, B); os corticosteroides podem ter um efeito positivo na dor, mas há pouca evidência sobre a dose e duração (nível de evidência 3, C); a calcitonina apresenta evidência conflitante sobre a eficácia na dor (nível de evidência 1, A1); os bifosfonatos têm um efeito benéfico nos sinais inflamatórios nestes doentes, mas pouco se sabe sobre a dose ótima, frequência e duração do tratamento (nível de evidência 1, A1 e A2); e os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ter algum efeito na fase aguda da doença (nível de evidência 3, C). Quanto ao tratamento invasivo, o bloqueio simpático intravenoso e percutâneo não tem benefício comparado com o placebo (nível de evidência 1, A1)¹⁶. A estimulação da espinal medula, em doentes cuidadosamente selecionados, teve sucesso a reduzir a dor a longo prazo e a melhorar a qualidade de vida, mas não a melhorar a função (nível de evidência 3, C)¹⁶. A fisioterapia está recomendada como fazendo parte do tratamento base (nível de evidência 4). A terapia ocupacional, quando localizada ao membro superior, tem um efeito positivo nas limitações funcionais (nível de evidência 3, A2). Não há nenhuma recomendação sobre o tratamento psicológico, por falta de evidência científica¹⁶.

Artropatia de Charcot

Caracteriza-se por laxidez ligamentar, instabilidade e lesão articular, com traumas *minor*. Nos estádios iniciais, caracteriza-se por inflamação aguda, que leva a fraturas ósseas e lesões articulares com luxação, instabilidade e deformidades *major*. É uma artropatia progressiva e degenerativa. Em doentes diabéticos, está associada à duração da doença e à existência de neuropatia periférica^{1,2,8}.

A prevalência estimada em doentes diabéticos varia de 0,08-13%, sendo as articulações mais frequentemente envolvidas o tornozelo, tarsometatarsianas, metatarsofalângicas e articulações interfalângicas dos dedos dos pés⁸.

As manifestações clínicas são variáveis, podendo apresentar um início súbito de eritema e edema unilateral no pé ou no tornozelo. Na fase inicial, não há alterações estruturais visíveis radiograficamente. A recorrência do episódio pode ocorrer e, com o tempo, o doente pode desenvolver artropatia crónica, que se caracteriza por colapso do arco plantar e aparecimento de proeminências ósseas. Nesta fase, já surgem alterações radiográficas, que diferem de acordo com o estágio, e que podem ir desde reabsorção, fragmentação óssea a osteosclerose e a fusão óssea. Estes achados impõem o diagnóstico diferencial com artrite séptica¹.

O objetivo do tratamento é manter a estabilidade estrutural do pé e do tornozelo, para prevenir ulceração cutânea e preservar o formato do arco plantar, sendo necessária imobilização precoce^{1,2,8}. A revisão de Barreto et al., de 2012¹, inclui um ensaio clínico não controlado com 6 doentes diabéticos com artropatia de Charcot, com melhoria da temperatura do pé e redução do *turnover* ósseo avaliado pela atividade da fosfatase alcalina ($p < 0,001$) (nível de evidência 3}). Inclui ainda um ensaio clínico aleatorizado e controlado com 20 doentes, com redução da reabsorção óssea com o uso do alendronato oral. No entanto, não foi avaliado neste estudo o benefício sintomático para o doente, a nível de dor e de temperatura, e o benefício clínico, como deambulação mais precoce ou melhoria dos achados radiográficos, foi frustrado (nível de evidência 3)¹. Mediante a evidência, parece razoável recomendar os bifosfonatos para tratamento da artropatia de Charcot, mas são necessários mais estudos de boa qualidade (SORT B)^{1,2,8}. Ainda na revisão de Barreto et al.¹, é sugerida a calcitonina como opção terapêutica em doentes com insuficiência renal, os quais não podem ser tratados com bifosfonatos. No entanto, os seus benefícios ainda não estão comprovados, apesar de sugeridos num estudo randomizado e controlado em 32 doentes¹ (nível de evidência 2). São necessários estudos de maior dimensão para avaliar o papel da calcitonina nos doentes com artropatia de Charcot aguda (SORT B). A intervenção cirúrgica é reservada para deformações

severas do tornozelo ou do médio pé, que são mais suscetíveis a ulceração, ou que impossibilitam o uso de dispositivos ortopédicos (SORT A)^{1,2,8}.

c) Manifestações com possível associação a fatores de risco da diabetes mellitus

Hiperostose esquelética idiopática difusa

Caracteriza-se pela calcificação ligamentar, ossificação de ligamentos e pontos de entese. Tipicamente, ocorre na face ântero-lateral da coluna espinal, formando pontes de osteófitos confluentes entre as vértebras, levando por vezes a anquilose, aspeto mais marcante desta doença (principalmente a coluna torácica)¹. Está demonstrada a sua associação com a DM, particularmente à tipo 2, tendo uma prevalência de 13-40%, enquanto na população geral varia de 1,6-13%. No entanto, também é mais comum em doentes obesos, havendo autores que contestam a associação com a DM, creditando-a à obesidade. Outros distúrbios metabólicos foram associados, incluindo perímetro abdominal aumentado, hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e síndrome metabólica^{1,2,8,15}.

Clinicamente, o doente pode estar assintomático ou apresentar dor no local afetado, rigidez da coluna, disfagia e odinofagia, se houver envolvimento cervical. Queixas neurológicas podem estar presentes, por compressão da medula espinal pela ossificação do ligamento longitudinal posterior. Dor periférica pode resultar de envolvimento entesopático periférico^{5,8}.

Os critérios radiológicos para diagnóstico são: envolvimento de, pelo menos, 4 vértebras contíguas na face ântero-lateral, preservação dos discos intervertebrais, ausência de processo degenerativo interapofisário ou alterações inflamatórias sacroilíacas, e envolvimento de entese periférica⁸.

O tratamento é geralmente sintomático e inclui AINE, aplicação local de calor, analgésicos e fisioterapia⁸. O controlo de fatores metabólicos associados pode reduzir morbilidades associadas, pode retardar o aparecimento de doença cardiovascular e, alguns estudos sugerem, o atraso na progressão da ossificação dos tecidos⁸. Estas recomendações são baseadas em revisões que se baseiam em escassos ensaios clínicos não controlados, sendo atribuída uma força de recomendação C.

Gota

Múltiplos estudos transversais demonstraram haver uma correlação entre a síndrome metabólica, hiperuricemia e gota. O mecanismo fisiopatológico ainda não está esclarecido; no entanto, um bom controlo glicémico é favorável à evolução da doença⁶. Não é possível emitir nenhuma força de recomendação por falta de evidência científica.

Osteoartrite

A osteoartrose é a patologia osteoarticular mais prevalente, aumentando exponencialmente com a idade. Trata-se de uma patologia degenerativa de toda a articulação, originando deformidade, dor e incapacidade funcional. Parece surgir mais precocemente em doentes com DM, comparado com os não diabéticos, e com mais destruição articular¹⁷. *In vitro*, verificou-se que a modificação da acumulação dos produtos finais da AGE aumenta a rigidez da cartilagem articular normal, reduz a suscetibilidade da cartilagem à degradação, diminui a síntese dos proteoglicanos pelos condrócitos e aumenta a degradação dos proteoglicanos condrócito-mediada⁶. Nestes doentes, observa-se também uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), que parece ser causada pelo aumento da reabsorção óssea e pela diminuição da formação óssea durante os períodos de pior controlo glicémico. Os fatores de crescimento de insulina e insulina-like (IGF-1, IGF-2) promovem a calcificação do osso, o que pode explicar o fenómeno de os doentes com

DM tipo 1 terem DMO menores, enquanto os doentes com DM tipo 2, que usualmente têm hiperinsulinemia, têm DMO normal ou aumentada. No entanto, a maioria dos estudos não revelam uma relação consistente entre o controlo metabólico na DM e a DMO⁵.

O tratamento é semelhante ao da população em geral, seguindo-se habitualmente as recomendações da OARSI¹⁷, nas quais se recomenda o uso combinado da terapêutica farmacológica e não farmacológica, como diminuição do peso, cuidados alimentares e realização de exercício físico (SORT A). Em doentes com OA sintomática do joelho ou anca, os AINE devem ser usados na menor dose efetiva possível, mas o seu uso prolongado deve ser evitado, se possível (SORT A). O uso de AINE tópicos e de capsaicina pode ser efetivo, como adjuvantes ou em alternativa aos AINE orais na OA do joelho (SORT A). Outras recomendações são realizadas, mas já não se enquadram no âmbito desta revisão.

Conclusões

As consultas de vigilância de um doente diabético têm como principal objetivo a otimização do controlo glicémico, de modo a prevenir as suas complicações, nomeadamente, cardiovasculares, oftalmológicas, renais e neuropáticas. A retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas são manifestações bem reconhecidas e bem estudadas, enquanto as complicações musculoesqueléticas descritas no presente trabalho são geralmente subestimadas pelos profissionais de saúde. No entanto, são complicações com grande impacto na qualidade de vida do doente e seus familiares, e com custos económicos elevados.

A identificação destas patologias em estádios precoces pode não só facilitar o seu tratamento, como servir de indiciador de um deficiente controlo metabólico e consequente aparecimento precoce de complicações microvasculares¹⁸. Com mais frequência afetam o membro superior e facilmente são reconhecidas por um exame físico atento e completo, que, idealmente, deve ser realizado de forma sistemática.

Em Portugal, não há nenhum estudo sobre a prevalência destas patologias no doente diabético, o que pode revelar falta de sensibilidade para o seu reconhecimento.

Conclui-se, assim, que existe uma forte associação entre manifestações musculoesqueléticas e a DM, e que estas ocorrem mais frequentemente na mão e no ombro. O reconhecimento da associação entre a DM e a CA do ombro, CD e dedo em gatilho, facilita o seu correto diagnóstico no contexto da DM e o início rápido e apropriado do tratamento, que pode incluir uma otimização do controlo glicémico. Inversamente, o conhecimento e a identificação das características das manifestações musculoesqueléticas da DM podem facilitar o diagnóstico precoce da DM. No entanto, estudos adicionais são necessários, incluindo uma intervenção epidemiológica, recrutando um maior número de doentes, e a comparação direta de achados reumatológicos em diabéticos e não diabéticos, para melhor entendimento da sua fisiopatologia e do seu relacionamento com a progressão da doença.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Marília B, Gameiro S, Thelma Larocca S. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. Rev Bras Reumatol. 2012;52(4):594-609.
2. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. Br J Sports Med. 2003;37:30-5.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia; Diabetes: Factos e números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal, Direção Geral de Saúde.

4. Saera Suhail Kidwai, Lubna Wahid, Siddiqi Shausta A, Khan Rashid M, Ishaq Ghauri, Ishaque Sheikh. Upper limb musculoskeletal abnormalities in type 2 diabetic patients in low socioeconomic strata in Pakistan; Kidwai et al. *BMC Research Notes*. 2013;6:16.
5. Arkkila MD, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):945–70.
6. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:681–99.
7. Attar SM. Musculoskeletal manifestations in diabetic patients at a tertiary center. *Libyan J Med*. 2012;7:19162.
8. Meghnathi B, Sundeep U. Rheumatic manifestations in diabetes mellitus patients. *Apollo Medicine Elsevier*. 2013;10:126–33.
9. Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:334–46.
10. Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA. Current review of adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:502–14.
11. Douloumpakas I, Pyrpasopoulou A, Triantafyllou A, Sampanis Ch, Aslanidis S. Prevalence of musculoskeletal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *Hippokratia*. 2007;11(4):216–8.
12. Gatt DL, Charalambous CP. Ultrasound-guided barbotage for calcific tendinitis of the shoulder: A systematic review including 908 patients. *Arthroscopy*. 2014;30(9):1166–72.
13. Fitzgibbons PG, Weiss AP. Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 2008;33A:771–5.
14. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: A forgotten complication? *J Diabetes Complications*. 2010;24:154–62.
15. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;114:753–7.
16. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10:20.
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137–62.
18. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):64–71.

EVENTOS 2016/2017



SPEDM
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO

www.spedm.org

INTERNACIONAIS

3 a 6 Setembro 2016	39th Annual Meeting of the ETA	Copenhaga, Dinamarca http://www.eurothyroid.com/#eta2016
12 a 16 Setembro 2016	European Association For The Study of Diabetes Meeting 2016	Munique, Alemanha http://www.easd.org/
17 a 20 Maio 2017	24th European Congress on Obesity	Porto, Portugal http://eco2017.easo.org/
20 a 23 Maio 2017	ECE2017, 19th European Congress of Endocrinology	Lisboa, Portugal http://www.ece2017.org/
11 a 15 Setembro 2017	53rd EASD Annual Meeting	FIL Feira Internacional de Lisboa, Portugal http://www.easd.org/

NACIONAIS

22 e 23 Setembro 2016	1º Simpósio de Diabesidade e Fertilidade	Salão Nobre ICBAS-FF-UP, Porto http://www.spedm.org (eventos)
24 e 25 Setembro 2016	1ª Escola de Verão de Endocrinologia e Diabetes da SPEDM	Hotel D. Inês, Coimbra http://www.spedm.org (eventos)
08 Outubro 2016	Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus da SPEDM, Reunião Horizontes na Diabetes 2016	Hotel Dom Gonçalo, Fátima http://www.spedm.org (eventos)
15 Outubro 2016	Grupo de Estudo da Hipófise, Reunião de Outono	Zona centro (local brevemente disponível) http://www.spedm.org (eventos)
14 e 15 Outubro 2016	1º Congresso Nacional do Pé Diabético	Hotel Aldeia dos Capuchos, Costa Caparica http://www.spedm.org (eventos)
20 e 21 Outubro 2016	XIII Jornadas de Diabetes da Madeira e 2016 e 4º Simpósio Satélite da Tiróide	Centro de Congressos Hotel Vidamar, Funchal E-mail: endodiabmadeira@gmail.com
3, 4 e 5 Novembro 2016	20ª Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra, Cursos Práticos de Insulinoterapia na Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2 e Curso de Diabetes para Enfermeiros	Hotel Vila Galé, Coimbra http://www.spedm.org (eventos)
19 e 20 Maio 2017	68ª Reunião Anual da SPEDM	Lisboa (local a definir) www.spedm.org

ECE 2017

20 - 23 May 2017

LISBON, PORTUGAL

19th EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY



