

Nº33
abr
mai
jun
2017

MaiSBEM 

Revista Online da Regional São Paulo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

INFORMAÇÃO EM POUCOS CLIQUES

1ª edição online da
MaiSBEM Revista traz
dinamismo e interatividade

DIABETES

Novidades em
monitorização
e antidiabéticos

REPÓRTER MÉDICO

Desafios na associação
dos antibióticos com o
papel do microbioma

E MAIS

- Função do gene YAP1 em tumores adrenocorticais
- Dra. Nina Musolino: um panorama de 30 anos
- E a diabética grávida: informação ao paciente



Boas novas

Olá! É com muita alegria que a SBEM Regional São Paulo implementa a **MaiSBEM Revista Online!** Com coordenação editorial da Dra. Ângela Spinola, o associado terá daqui para frente o acesso à informação de modo mais rápido, em poucos cliques, com conteúdo interativo e de viés mais científico para ajudar o endócrino que se dedica à prática clínica e pesquisa. A **MaiSBEM Revista Online** tem novas colunas e formato ampliado para 11 páginas, sendo duas com informações voltadas ao paciente, para o médico imprimir e deixar no consultório.

Falando em inovação, aproveito para destacar os esforços da Diretoria na criação do novo site da SBEM-SP, implementação do SBEM no Sábado online e ao vivo, movimento de aproximação das Ligas e Residência Médica de Endocrinologia, incentivo à iniciação científica através de bolsas de estudos aos estudantes de Medicina, criação de um *grant* de pesquisa a jovens pesquisadores e apoio e expansão dos Encontros de Endocrinologia pelo interior do estado. Você poderá acompanhar todas

essas informações aqui, em nosso site e nas redes sociais da SBEM-SP.

E eu não poderia deixar de lembrar que, em 25 de maio, temos um encontro muito especial da Endocrinologia: a abertura do XII COPEM, agora inovado para congregar interesses de pesquisadores e clínicos, e o Dia Internacional da Tireoide, que será celebrado no XII COPEM pelo Departamento de Tireoide, na finalização de sua campanha nacional, cujo tema deste ano será *Nódulos de Tireoide*.

Reserve um tempinho em sua agenda para interagir nas nossas redes sociais e dar suas sugestões sobre esta nova publicação online. Vamos continuar caminhando juntos pelo fortalecimento da Endocrinologia. Espero você no XII COPEM!

Boa leitura!

Dr. José Augusto Sgarbi - presidente

Índice

Repórter Médico

O papel do microbiomapág. 3

Atualizando

Pesquisas dão espaço a antidiabéticos com novo mecanismo de ação.pág. 4

Palavra de Especialista

Otimizando a triagem neonatal da HAC.pág. 4

Deficiência do GH e neuro-hipófise ectópica.pág. 5

Informe-se

O papel do gene YAP1 em tumores adrenocorticais.pág. 6

Nova perspectiva na avaliação das ambiguidades genitais.pág. 6

Impressão Digital

Mais de três décadas dedicadas aos tumores hipofisários.pág. 7

Em Debate

O lugar do outro.pág. 8

O Consenso sobre Hipoparatiroidismo.pág. 8

Giro Endócrino

Tecnologia avançada e diabetes: novidades do ATTD.pág. 9

De Olho na Pesquisa

Pesquisa sobre OI mostra ganho de massa óssea com protocolo simplificado com pamidronato intravenoso.pág. 9

Informação ao Paciente

A paciente diabética que ficou grávida.pág. 10 e pág. 11

SBEM | Regional SP

Presidente: Dr. José Augusto Sgarbi | **Vice-Presidente:** Dra. Laura Sterian Ward | **Secretário-Executivo:** Dr. Felipe Henning Gaia Duarte | **Secretária-Executiva Adjunta:** Dra. Larissa Garcia Gomes | **Tesoureiro-Geral:** Dr. João Roberto Maciel Martins | **Tesoureiro-Geral Adjunto:** Dr. Adriano Namó Cury

CONSELHO FISCAL

Membros Efetivos: Dr. Antonio Mendes Fontanelli, Dr. Marcio Krakauer e Dr. Sérgio Setsuo Maeda | **Membros Suplentes:** Dra. Ângela Maria Spinola e Castro, Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini e Dra. Vania dos Santos Nunes

Contato: Damaris Villela – Assistente Administrativa | Tel: 11 3822-1965 - Fax: 11 3826-4677 | E-mail: contato@sbemsp.org.br - Site: www.sbemsp.org.br
Endereço: Av. Angélica, 1.757, conj. 103, Santa Cecília - CEP: 01227-200 – São Paulo – SP

MaiSBEM | Revista Online da SBEM Regional São Paulo

Conteúdo Editorial: Gengibre Comunicação | Tel: 11 5096-0838 | www.gengibrecomunicacao.com.br | **Jornalista Responsável:** Regiane Chiereghim - MTB: 036768 | **Edição e Redação:** Patrícia de Andrade e Regiane Chiereghim | **Colaboração:** Débora Torrente | **Revisão:** Patrícia de Andrade, Paulo Furstenu e Regiane Chiereghim | **Diagramação:** www.trovare.com.br | **Periodicidade:** Trimestral

Prezado associado: queremos saber quais são suas pesquisas recentes, novas alternativas de tratamento da sua especialidade e atuais pautas científicas. Se você tem algum estudo em desenvolvimento, recém-lançado, ou quer comentar algum artigo científico, envie seus contatos para imprensa@gengibrecomunicacao.com.br.

Redes Sociais



@SBEMSP



sbem.saopaulo



sbemsp.org.br



O papel do microbioma

Trabalho apresentado no ENDO 2017 gera desafio para diabetes e obesidade

Durante o Congresso da ENDO Society, que ocorreu no início de abril deste ano, uma palestra de abertura chamou atenção dos endocrinologistas da SBEM-SP: **A Influência do Microbioma na Infância**, que contou com apresentações do professor de Microbiologia e diretor do Programa de Microbioma Humano do Centro Médico Langone da Universidade de Nova Iorque, Martin J. Blaser, MD, e do diretor do Centro de Ciências do Genoma na Universidade de Washington, em St. Louis, Jeffrey I. Gordon, MD.

A Endocrine News resumiu esse trabalho numa prévia concedida pelo Dr. Blaser ao ENDO 2017: “Uma característica central do desenvolvimento de mamíferos em um período de tempo evolutivo é a alta fidelidade de transferência intergeracional dos micróbios residentes. No entanto, o microbioma em desenvolvimento, crucial na primeira janela de desenvolvimento da vida, tem resiliência limitada e é vulnerável a perturbações. Mostramos que as exposições aos antibióticos no início da vida podem alterar o desenvolvimento da microbiota com consequências metabólicas e imunológicas. Estendemos esses estudos para examinar, de forma mais completa, ambos os efeitos antibióticos e dietéticos, que afetam importantes doenças endocrinológicas, incluindo obesidade e diabetes tipo 1 em indivíduos suscetíveis. No total, o trabalho destaca a importância de eventos iniciais na formação do microbioma de animais em desenvolvimento, com efeitos que podem não se limitar à geração atual”.

Para os pesquisadores, a desnutrição, o atraso de crescimento, a disfunção imunológica e os déficits neurocognitivos podem sugerir que algumas características da biologia do hospedeiro não estejam sendo adequadamente notadas, o que os levou ao pensamento de que o crescimento saudável dependa também do desenvolvimento normal pós-natal da microbiota intestinal e que as interrupções em seu desenvolvimento possam estar relacionadas à desnutrição.

Essas pesquisas começaram há cerca de 30 anos, com estudos de *Helicobacter pylori*, e 15 anos depois se estenderam para o esôfago, pele e microbioma de cólon.

“Fatores ambientais que afetam a saúde do microbioma intestinal, como o uso de antibióticos nos primeiros anos de vida, comprometem o desenvolvimento do sistema imunológico. Cerca de 95% das bactérias do nosso organismo vivem em nosso trato gastrointestinal, e algumas produzem a endotoxina LPS, que causa inflamação, obesidade e diabetes. A nutrição com frutas e legumes pode fazer uma enorme diferença para o equilíbrio da microbiota”, comenta Dr. Antonio Fontanelli, diretor da SBEM-SP especializado em diabetes, que esteve presente na plenária.

Para Dra. Ângela Spinola, diretora da SBEM-SP voltada à prática da endocrinopediatria e que também assistiu à palestra, causa espanto saber que a criança exposta aos antibióticos até os seis meses de idade está mais predisposta à obesidade, inclusive na fase adulta, uma vez que as modificações fenotípicas da flora serão definitivas.

A exposição aos antibióticos tem um efeito muito agressivo sobre a população intestinal de microbiotas. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a exposição precoce ou repetida precocemente na infância está associada a maior risco de obesidade, mas a causa dessa alteração ainda não está clara. Estudos experimentais em modelos animais indicam que as modificações induzidas pelos antibióticos na microbiota intestinal influenciam o metabolismo do hospedeiro, levando ao acúmulo de gordura. Essa alteração, ocorrendo no período neonatal, parece programar o hospedeiro para um fenótipo predisposto metabolicamente à obesidade, que persiste mesmo após a suspensão dos antibióticos e recuperação da microbiota.

“Essas observações são muito importantes, visto que têm sérias implicações clínicas, considerando que um número significativo de crianças é submetido ao uso de antibióticos precocemente, através da mãe durante o parto ou diretamente no período neonatal”, comenta Dra. Ângela.

Uma pesquisa muito recente, publicada na [Microbiome 2017](#), estudou a microbiota aos três meses e o IMC aos cinco e seis anos, em dois grupos de crianças saudáveis nascidas de parto normal, a termo, e analisou o histórico de uso de antibióticos. Os autores concluíram que a microbiota intestinal de crianças nos primeiros meses de vida pode ser preditivo do IMC anos depois e um indicador precoce de obesidade. Bifidobactérias e estreptococos, que são indicadores da maturação da microbiota das crianças, são possíveis candidatos para programação metabólica das crianças e sua influência parece depender do uso de antibióticos.

“O significado clínico desses achados ainda permanece em avaliação, mas o uso criterioso é cada vez mais importante no sentido de minimizar potenciais efeitos metabólicos com consequências tardias”, alerta Dra. Ângela.



Clique na imagem acima e confira o vídeo enviado pela Dra. Ângela Maria Spinola e Castro, diretora da SBEM-SP, diretamente do ENDO 2017



Pesquisas dão espaço a antidiabéticos com novo mecanismo de ação

Afinal, o que há de novo?

Utilizados há muito tempo, alguns antidiabéticos já fazem parte do dia a dia do paciente. Vejamos alguns deles e outras novidades.

1. **Sulfonilureias:** mais antigas, atuam aumentando a secreção de insulina de forma glicose não dependente, tendo maior risco de hipoglicemias.

2. **Biguanidas:** representadas hoje pela metformina, padrão-ouro para o DM2. Atuam principalmente no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose.

3. **Inibidores de DPP 4:** aumentam o GLP-1 endógeno, elevando a secreção de insulina pelo pâncreas de forma glicose dependente. Pouca chance de hipoglicemia.

4. **Análogos de GLP:** medicamentos injetáveis que aumentam significativamente o GLP, com várias ações positivas para tratamento do DM2, como aumento da produção de insulina de forma glicose dependente, redução de peso do esvaziamento gástrico e da pressão arterial. São fármacos muito importantes, porém, com custo elevado. A liraglutida dá evidências de que também reduz o risco cardiovascular. Tem havido descobertas muito promissoras de novas moléculas dessa classe, como semaglutide semanal injetável

e semaglutide oral, ainda não lançadas.

5. **Inibidores de SGLT-2:** atuam aumentando a excreção de glicose pelo rim. Além de reduzirem a glicemia, diminuem o peso e a pressão arterial. Uma droga dessa classe (empagliflozina) também revelou redução significativa de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco cardiovascular. Várias drogas semelhantes estão sendo lançadas no mercado, no mundo inteiro. Aguardamos estudos de redução do risco cardiovascular com outras drogas desse grupo.

É importante ressaltar que para o tratamento do DM2, na maioria das vezes, fazemos associações com medicamentos. É frequente a necessidade de utilização de insulinas para controle da glicemia. Fora do Brasil, existem outros medicamentos disponíveis, como bromocriptina, colesevelam e pramlintide, sendo este último também para tratar DM1.

Vale destacar que novos mecanismos fisiopatogênicos estão sendo estudados, o que abre espaço para novas drogas com diferentes mecanismos de ação, a saber: B3 agonistas, PPAR alfa e gama, bloqueadores de glicocorticoides, DPP 4 semanal, inibidores da PTP-1B, ações na GSK-3, AMPK. Por enquanto, tais mecanismos de ação molecular estariam relacionados ao DM2, mas assim como os SGLT-2 estão sendo estudados em DM1, tudo pode acontecer.

Palavra de Especialista

*Por Dra. Giselle Y. Hayashi (orientadora Profª Dra. Tânia Bachega)



Otimizando a triagem neonatal da HAC

Uma importante ferramenta diagnóstica

Apesar da eficácia da triagem neonatal em diagnosticar os casos graves da hiperplasia adrenal congênita (HAC), a taxa elevada de resultados falso-positivos (RFPs) relacionados à prematuridade é um dos problemas. Sabendo da introdução da triagem da HAC no PNTN em 2011, antecipamos estudo piloto com 70 mil recém-nascidos (RNs) triados pela APAE de São Paulo em maternidades particulares, padronizando valores da 17OH-progesterona neonatal (N17OHP) de acordo com peso ao nascimento, para reduzir taxa de resultados falso-positivos.

Chamou-nos atenção um bebê de sexo feminino, afetado pela forma perdedora de sal, cujo valor da N17OHP foi pouco alterado, 31 ng/mL, e com diagnóstico da deficiência da 21-hidroxilase ratificado pelo estudo do gene CYP21A2; porém observamos que a amostra da coleta foi realizada com 48 horas de vida. Por isso, levantamos hipótese de que coletas nesse período, protocolo do PNTN da Grande São Paulo, poderiam ter valores da N17OHP menores do que as feitas 72 horas após o nascimento. Avaliamos qual valor de referência da N17OHP - percentil 99,5, utilizado pelo protocolo de SP, ou percentil 99,8 - poderia resultar em eficiência elevada no diagnóstico das formas clássicas com frequência menor de resultados falso-positivos.

Avaliamos então dados de 271.810 RNs triados pela APAE de SP,

de maternidades públicas e particulares. A N17OHP foi avaliada de acordo com o tempo de vida na coleta (Grupo 1: 48 < 72 hs e Grupo 2: > 72 hs) e peso ao nascer (P1: ≤ 1.500 g, P2: 1.501-2.000 g, P3: 2.001-2.500 g e P4: ≥ 2.500 g). A dosagem foi feita pelo método imunofluorimétrico e resultados alterados foram submetidos à dosagem da 17OH-progesterona (17OHS) no soro por espectrometria de massas em tandem – LC-MS/MS. Os RNs afetados e os assintomáticos com valores persistentemente elevados da 17OHS foram submetidos ao sequenciamento do gene CYP21A2.

Os valores da N17OHP no grupo G1 foram bem menores do que os do grupo G2 em todas as faixas de peso ($p < 0.001$). Valores de referência da N17OHP de acordo com o percentil 99,8 resultam em melhor precisão na diferenciação entre RNs normais e afetados do que os valores do percentil 99,5, fornecendo ao mesmo tempo baixa taxa de resultados falso-positivos (0,2% versus 0,5%). “Esse dado é relevante para estados de alta natalidade, como SP, onde nascem cerca de 60 mil bebês/mês, já que diminui muito o número de RNs convocados para o teste confirmatório sérico. Em síntese, isso traz menor custo para o PNTN e menor estresse para as famílias”, comenta Dra. Tânia.

*Giselle Y. Hayashi é farmacêutica-bioquímica da APAE-SP, com mestrado em Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo pela USP



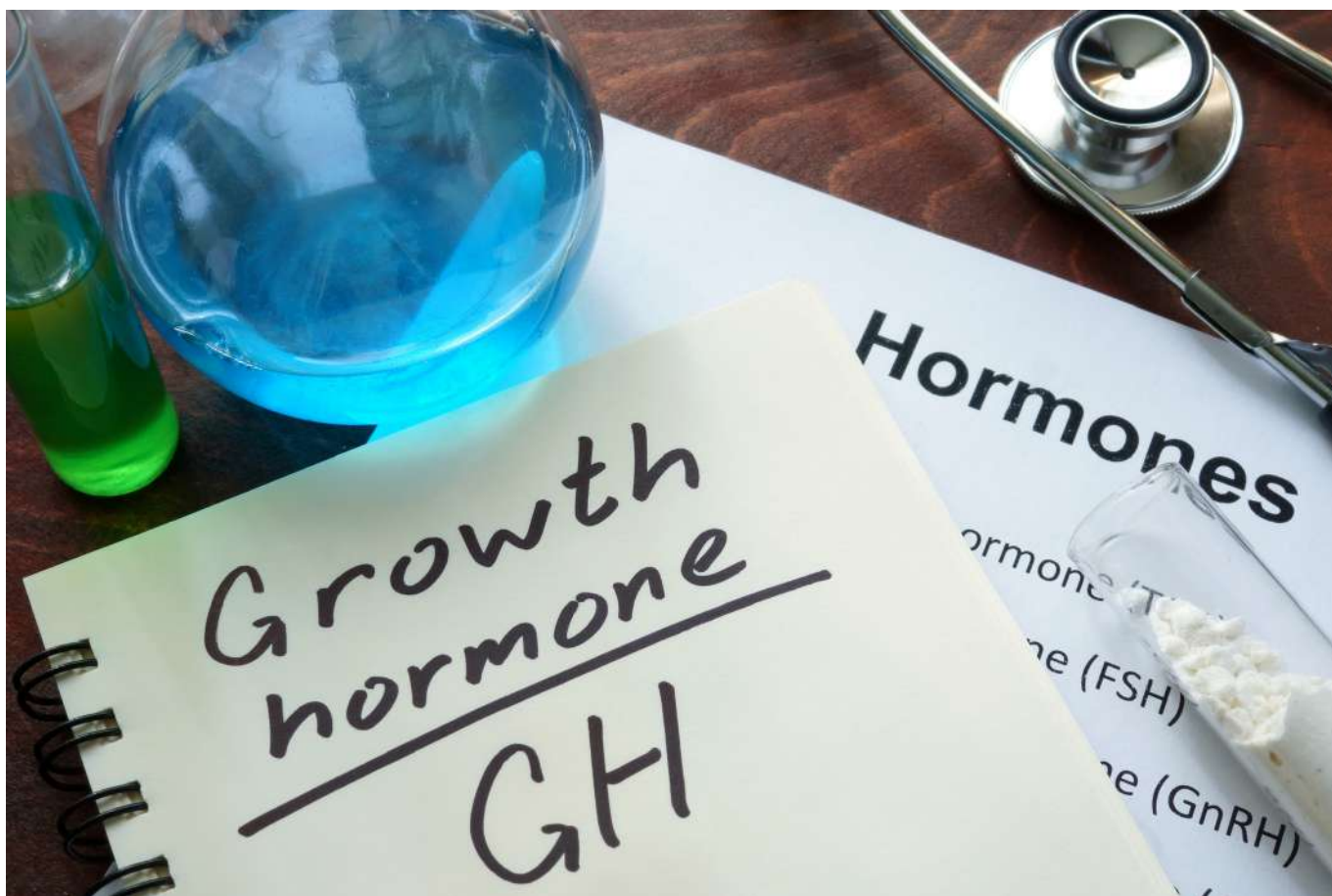
Deficiência do GH e neuro-hipófise ectópica

A importância da realização da RM

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) tem incidência estimada em 1:4000 a 1:10000 nascidos vivos. Pode ser congênita ou adquirida, sendo suas principais etiologias as lesões de sistema nervoso central como traumatismo, tumores, irradiação, malformações ou doenças inflamatórias, causas genéticas e idiopáticas. Na maioria das vezes, a DGH é esporádica, mas em 5% a 30% dos casos pode ter outro familiar afetado – nestes, a herança pode ser autossômica dominante ou recessiva ou ainda ligada ao X.

Além disso, foi possível verificar que 20% dos nossos pacientes com NHE apresentavam testes de estímulo de secreção de GH normais (pico de GH > 5 ng/mL por quimioluminescência). Todos eles apresentavam baixa velocidade de crescimento, valores reduzidos de IGF-1 e responderam ao tratamento com GH. Alguns evoluíram com pan-hipopituitarismo. Portanto esses dados poderiam sugerir que alguns pacientes teriam seu diagnóstico atrasado se não tivessem realizado a RM logo no início da investigação.

Foto: iStock



A neuro-hipófise ectópica (NHE) isolada ou combinada à alteração de haste (afilada ou ausente) e redução da adeno-hipófise são achados de ressonância magnética (RM) muito associados à DGH isolada ou combinada à deficiência de outros hormônios hipofisários.

Em 2004, nosso grupo desenvolveu protocolo simplificado de avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário através da RM, que ficou conhecido como FAST1. Nesse protocolo, são realizados cortes sagitais, em T1, da região hipotálamo-hipofisária, sem contraste ou sEDAção, após período de restrição hídrica de seis horas e duração ao redor de três minutos.

Com esse protocolo, modificamos nossa estratégia de investigação dos pacientes com baixa estatura proporcional e redução da velocidade de crescimento: solicitamos inicialmente a dosagem sérica de IGF-1 e a RM FAST1. Assim, pudemos avaliar que 58% dos nossos pacientes com DGH têm NHE associada.

O mecanismo pelo qual a NHE está associada à DGH ainda não é bem conhecido. Várias mutações em diferentes genes já foram descritas, como nos genes HEXS1, LHX4, OTX2, entre outros. Até o momento, as mutações mais frequentemente associadas à NHE e DGH foram as do gene GLI2.

Portanto ressaltamos a importância da realização da RM precocemente na investigação de crianças com baixa estatura.

Referências: [High Frequency of Normal Response during GH Stimulation Tests in Patients with Ectopic Posterior Pituitary Gland: A Source of False-Negative Diagnosis of Pituitary Insufficiency.](#)

[Fast acquisition sagittal T1 magnetic resonance imaging \(FAST1-MRI\): a new imaging approach for the diagnosis of growth hormone deficiency.](#)



O papel do gene YAP1 em tumores adrenocorticais

Hiperexpressão está relacionada ao pior prognóstico

Por: *Dr. Rafael H. Abduch*

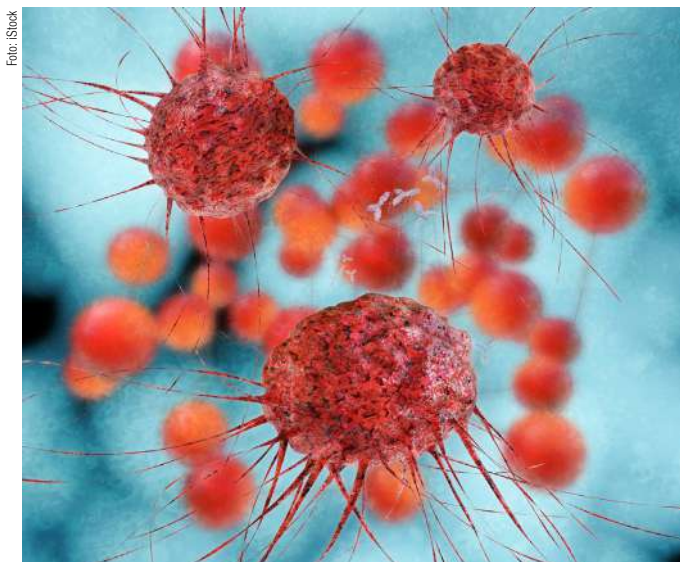
Referência: *Unraveling the expression of the oncogene YAP1, a Wnt/beta-catenin target, in adrenocortical tumors and its association with poor outcome in pediatric patients.* Rafael H. Abduch, Ana Carolina Bueno, Leticia F. Leal, Marcelo M. Cavalcanti, Débora C. Gomes, Silvia R. Brandalise, Maria J. Masterallo, José A. Yunes, Carlos E. Martinelli Jr., Luiz G. Tone, Silvio Tucci, Carlos A.F. Molina, Fernando S. Ramalho, Ayrton C. Moreira, Izilda A. Cardinali, Carlos A. Scrideli, Leandra N.Z. Ramalho, Margaret de Castro, Sonir R. Antonini. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, (No 51), pp: 84634-84644. "

O gene YAP1 é amplamente estudado em diversos tecidos tumorais. Apresenta papel importante no aumento da proliferação celular nos cânceres mais comuns no ser humano, sendo um conhecido oncogene. No entanto, não havia estudos que demonstrassem seu papel na tumorigênese adrenal. Analisamos amostras de tumores adrenocorticais (TACs) em pacientes pediátricos e observamos que a hiperexpressão do gene YAP1 está relacionada à recidiva e/ou metástase, ao óbito e menor sobrevida.

In vitro, avaliamos a interação entre YAP1 e a via Wnt/beta-catenina, a mais frequentemente ativada em TACs. A inibição da Wnt/beta-catenina aumentou a expressão de RNAm de YAP1 e o silenciamento do YAP1 resultou em aumento do CTNNB1, o gene da beta-catenina. Para avaliar o papel do YAP1 na malignidade do câncer adrenocortical, utilizamos ensaios de migração em sistema Transwell. O silenciamento do YAP1 levou à diminuição na migração, bem como na viabilidade celular.

Nossos resultados sugerem que a hiperexpressão do gene YAP1 está relacionada ao pior prognóstico em TACs pediátricos. Também observamos marcada interação entre YAP1 e a via Wnt/beta-catenina. Dessa forma, YAP1 pode ser um interessante alvo para futuras terapias em tumores adrenais invasivos e recorrentes, além de poder ser um marcador de desfecho desfavorável.

Este artigo, fruto do meu projeto de iniciação científica com Bolsa Fapesp, foi apresentado como pôster no ENDO 2015 e vencedor do prêmio de melhor tema livre - pesquisa translacional no COPEM 2015.



Nova perspectiva na avaliação das ambiguidades genitais

Com cariótipo 46,XY e produção normal de testosterona

Por: *Dr. Guilherme Guaragna Filho*

Referência: *Guaragna Filho, Guilherme. Função das células de Leydig e de Sertoli em pacientes com ambiguidade genital, cariótipo 46,XY e produção normal de testosterona. 2017. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.*

O diagnóstico etiológico das ambiguidades genitais ainda é bastante desafiador, apesar dos avanços na elucidação dos processos que levam à diferenciação sexual. Isso é mais evidente nos distúrbios da diferenciação do sexo (DDSs) 46,XY com produção normal de testosterona (insensibilidade parcial aos andrógenos, deficiência da enzima 5-alfa-redutase tipo 2 e os casos considerados idiopáticos), pois sua apresentação clínica ao nascimento pode ser indistinguível.

Nesse grupo, o diagnóstico molecular das diferentes etiologias já é uma realidade, embora seja ainda um recurso dispendioso e restrito a poucos centros de excelência. Por outro lado, a avaliação hormonal clássica desses pacientes (gonadotrofinas e andrógenos) nem sempre faz a distinção adequada entre as etiologias.



Foi desenvolvido na Unicamp estudo que analisou os outros hormônios testiculares (hormônio antimülleriano, inibina B e insulin-like 3) de 35 pacientes com DDS 46,XY com produção normal de testosterona, gônadas palpáveis, criados no sexo masculino e com diagnóstico molecular. Esse grupo foi comparado com 42 indivíduos normais. Entre os principais achados, concentrações de inibina B menores nos pacientes com deficiência de 5-alfa-redutase tipo 2 e nos DDS 46,XY idiopáticos do que nos controles, o que não ocorreu nos pacientes com insensibilidade parcial aos andrógenos.

É o primeiro estudo a mostrar essa diferença nas dosagens de inibina B em tais transtornos. Isso abre um precedente para que novos estudos amplifiquem o conhecimento do uso desse hormônio na investigação desse grupo de DDS 46,XY, principalmente levando em consideração seu já demonstrado uso como marcador da espermatogênese e da histologia testicular.



Mais de três décadas dedicadas aos tumores hipofisários

Há mais de 30 anos, a Dra. Nina Musolino se dedica à Endocrinologia, acompanhando e participando ativamente de discussões para *guidelines* nacionais e internacionais na área da Neuroendocrinologia. Ela já presidiu o Departamento de Neuroendocrinologia da SBEM Nacional, foi presidente da SBEM-SP na gestão 2011-2012 e da SBEM Nacional na gestão 2013-2014. Hoje, atuando mais na área acadêmica, supervisiona a Unidade de Hipófise da Divisão de Neurocirurgia Funcional no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas.

MaiSBEM - Como se deu sua participação nos avanços do tratamento dos tumores hipofisários?

Dra. Nina - Nos anos 1980, a bromocriptina já era utilizada no tratamento clínico dos prolactinomas, mas cerca de 20% dos pacientes eram intolerantes a ela e a cirurgia era a única opção. Em 1985, participei de estudos clínicos com uma forma injetável da bromocriptina, mais tolerada que os comprimidos. Porém o grande avanço foi a introdução da cabergolina, um agonista dopaminérgico com tolerância muito maior, podendo ser utilizado em doses mais altas com resultados melhores, mesmo em pacientes parcialmente resistentes ao tratamento clínico. Isso aprimorou de tal forma o tratamento dos prolactinomas que a indicação de cirurgia é limitada a casos individuais. Tenho acompanhado ainda gestantes com prolactinomas, o que também foi objeto de publicação, aulas e capítulo de livro.

MaiSBEM - Durante sua trajetória, houve participação em novas opções terapêuticas para acromegalia?

Dra. Nina - Sim, participei ativamente de grandes avanços no tratamento clínico da acromegalia. Ainda na década de 1980, com o Dr. Marcello Bronstein, fiz parte de estudos com bromocriptina LAR injetável, e era eu mesma quem aplicava as injeções a cada 28 dias durante o estudo. Logo em seguida, houve o lançamento de um análogo da somatostatina, a octreotida, Sandostatin®, que, embora tenha sido um marco, era utilizado em três ou quatro injeções subcutâneas diárias. O uso em pacientes com cefaleia intratável teve resposta tão boa que esses casos foram objeto de publicação. Tomei parte também de estudos clínicos com a forma injetável de longa duração da octreotida LAR e da lanreotida autogel, outro análogo da somatostatina, antes da disponibilidade das drogas no Brasil, o que beneficiou nossos pacientes.

MaiSBEM - De que modo essas drogas beneficiaram a vida dos pacientes?

Dra. Nina - Antes desses medicamentos, quase todos os pacientes com a doença eram operados e, quando não curados, a única opção pós-operatória era a radioterapia. Hoje, os análogos da somatostatina

são a primeira opção em casos operados e não curados, e são até utilizados como tratamento primário em casos selecionados. Também em colaboração com Dr. Bronstein, atuei juntamente com a Dra. Raquel Jallad em estudos clínicos com o antagonista do receptor de GH, o pegvisomanto, outra droga para tratamento da acromegalia. Essas novas opções terapêuticas tiveram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e na redução dos riscos e consequências da acromegalia.

"A soma de experiências poderá levar a Endocrinologia nacional para uma posição de destaque mundial"

MaiSBEM - O que há de novo no tratamento dos tumores hipofisários?

Dra. Nina - Mais recentemente, temos observado o resultado do tratamento com cabergolina em pacientes com tumores não funcionantes já operados, mas com resíduo tumoral pós-operatório. Não há droga específica para o tratamento clínico desse tipo de tumor e a cabergolina parece muito promissora. O estudo vem sendo desenvolvido pelo Dr. Rafael Loch, colaborador do nosso grupo, em parceria com o Laboratório de Investigação Médica da Endocrinologia para estudo dos receptores de dopamina nesses casos.

MaiSBEM - Que recado gostaria de deixar aos jovens pesquisadores?

Dra. Nina - É muito importante a aplicação dos conhecimentos obtidos em pesquisas básicas no tratamento dos pacientes. Hoje, o que assistimos em publicações e congressos é a soma dessas duas importantes áreas. A possibilidade de conhecer a genética dos tumores poderá auxiliar no diagnóstico e escolha terapêutica ideal em cada caso. Também é importante que nós, clínicos endocrinologistas, defendamos não só acesso às medicações, mas também aos serviços de neurocirurgia e radioterapia de excelência para nossos pacientes. Na pesquisa clínica e básica, a colaboração e a soma de experiências de diferentes serviços no Brasil poderá levar a Endocrinologia nacional para uma posição de destaque mundial.



O lugar do outro

Uma questão ética importante

Dr. Evandro de Souza Portes é endocrinologista da SBEM-SP e integrante da Câmara Técnica de Endocrinologia e Metabologia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Numa conversa com a *MaiSBEM Revista Online* sobre **ética na Medicina**, ele diz que uma das coisas que mais tem percebido é que com toda tecnologia e sobrecarga de trabalho que os médicos têm, muitas vezes, o profissional se afasta da relação com seu paciente. E na opinião dele, essa é uma das questões éticas mais importantes. “A doença, que é para o médico repetitiva, para a pessoa é única. Mesmo que tenhamos que explicar milhares de vezes, o paciente é leigo e não tem conhecimento técnico; e médico tem que ter paciência e se colocar no lugar do doente.” #ficaadica



Ilustração: Hernani Rocha - Tíbio D'Arte

O Consenso sobre Hipoparatiroidismo

Abertura de espaço para ponto de vista cirúrgico

Endocrinologistas da USP, UFRJ, Unifesp e USP Ribeirão Preto estiveram reunidos no primeiro trimestre deste ano para o alinhamento final do *Consenso sobre Hipoparatiroidismo*.

O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da SBEM Nacional formulou 11 questões, que foram respondidas atendendo ao formato do projeto Diretrizes da AMB. Os temas percorreram etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento. “Diferentemente dos consensos europeu e norte-americano, abrimos espaço para um ponto de vista cirúrgico e pudemos contar com a ajuda de colegas especialistas em cirurgia da paratiroides para responder perguntas sobre prevenção e técnicas intraoperatórias que possam diminuir o risco de hipoparatiroidismo pós-operatório”, relata o diretor do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da SBEM, Dr. Sergio Maeda.

Após etapa de discussão para ajustes finais, o texto em português está em fase de tradução e editoração em inglês para posterior submissão aos *Archives of Endocrinology and Metabolism* (antigo *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*). Principalmente dirigido ao público médico, o Consenso será disponibilizado no site da entidade em português, para facilitar também o acesso do público leigo.

“O hipoparatiroidismo é considerado uma doença esquecida e, mesmo entre os endocrinologistas, há pouca experiência em seu manejo. Acreditamos que o Consenso ajudará os colegas clínicos com uma atualização com texto direto e simples, lapidado com a ajuda dos membros do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral”, finaliza Dr. Maeda.



Foto (da esquerda para a direita): Fábio Montenegro, Felipe Vanderlei, Maria Lúcia Faria, Victoria Borba, Carolina Moreira, Marise Lazaretti Castro, Francisco José de Paula Albuquerque, Sergio Setsuo Maeda, Bruno Ferraz de Souza, Rodrigo Oliveira Santos



Tecnologia avançada e diabetes: novidades do ATTD

Percepção de tendências permite melhor intervenção médica

Dra. Monica Gabbay (Unifesp) traz *highlights* do ATTD 2017 (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes), que ocorreu em Paris, de 15 a 18 de fevereiro.

Plataformas - destaque para o **Glooko**, que descarrega mais de 50 aparelhos de glicemia, além de bomba e CGM, sincronizando com Android ou iOS e integrando tabelas/gráficos e contagem de carboidratos, com acesso para paciente e médico. Para pacientes hospitalizados, há o **Glucommander**, que, com base em algoritmos, acompanha variações de glicemia e sugere doses de insulina.

Glicosímetros inteligentes - pelo **Accu-Chek® Connect** (Roche), a glicemia capilar é feita e os dados ficam na nuvem, permitindo acesso ao médico.

Canetas inteligentes - com maior acurácia (números de meio em meio), enviam via Bluetooth para celular as doses de insulina com acesso ao médico, além de permitir que sejam usados tubetes de insulinas de marcas diferentes.

Aplicativos inteligentes - o Sugar.IQ Insight (Medtronic com IBM) reconhece padrões de glicemia associada a alimentos e comportamento. A novidade é que esse app percebe um padrão e se comunica com os

pacientes por e-mail ou mensagens, enviando sugestões.

Monitorização contínua com glicose (CGM) – neste ano, chega ao Brasil o **Accu-Chek Insight CGM**. De fácil colocação, fixado de forma indolor no abdômen, passa via Bluetooth dados contínuos de glicemia para celular.

Eversense (Roche) – subcutâneo e pequeno (quase um grão de arroz), pode ficar até três meses monitorando continuamente; o leitor, também pequeno, lê os dados do sensor subcutâneo através de receptor colocado no deltoide (menor que uma caixa de fósforo).

Bombas – para diabéticos tipo 1, a novidade maior é a bomba **MiniMed 640** (Medtronic), que chega ao Brasil em maio. Com sensor mais sensível, desliga com tendência de queda, graças ao algoritmo *smart guard*, evitando a hipoglicemia de fato, e religa antes de haver hiperglicemia. Além disso, a bomba é impermeável.



Clique no player acima para ouvir a entrevista na íntegra com a Dra. Monica

De Olho na Pesquisa

Pesquisa sobre OI mostra ganho de massa óssea com protocolo simplificado com pamidronato intravenoso

Parceria entre Brasil e Canadá



Pesquisa recente - liderada por especialistas brasileiros e canadenses, publicada na revista *Calcified Tissue International* (2015) - avaliou a segurança renal e a eficácia de um protocolo simplificado com pamidronato intravenoso para o tratamento de crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita (OI).

O trabalho concluiu que o protocolo modificado (Brasil) com pamidronato intravenoso em infusões mais rápidas (em um único dia e ao longo de duas



Deformidades esqueléticas

horas) foi seguro e mostrou ganho semelhante ao protocolo padrão (Canadá) na densidade mineral óssea de coluna lombar no período avaliado. A investigadora principal da pesquisa foi a endocrinologista Dra. Telma Palomo (orientadora do doutorado: Dra. Marise Lazaretti-Castro), que fez um *fellowship* de dois anos na Universidade McGill sob supervisão dos Drs. Frank Rauch e Francis Glorieux e publicou 13 artigos no período.

Nos últimos 10 anos, com o advento da biologia molecular, houve grande avanço na descoberta de novos genes envolvidos na fisiopatologia da OI, sendo 17 novas mutações descritas além do COL1A1 e COL1A2.

A terapia com bisfosfonatos intravenosos, especialmente o pamidronato, vem sendo utilizada em crianças com OI nas formas moderada a grave durante o período de crescimento por mais de 15 anos e, atualmente, já é considerada uma terapia padrão.

“O ácido zoledrônico é o mais novo bisfosfonato intravenoso que tem sido utilizado em alguns estudos. Atualmente, ainda existem lacunas relacionadas à segurança dos bisfosfonatos no longo prazo. É questionado se eles são uniformemente efetivos e por quanto tempo o tratamento deve ser utilizado”, comenta Dra. Telma.



Fraturas de coluna

A PACIENTE DIABÉTICA QUE FICOU GRÁVIDA



Foto: iStock

Você tem diabetes e deseja engravidar? Saiba o que fazer!



Fique atenta às recomendações

Seja qual for o seu tipo de diabetes, 1 ou 2, saiba que você pode, sim, engravidar!

Porém a recomendação é que essa gestação seja planejada, para que aconteça quando os níveis de glicose no sangue estiverem bem controlados. Os médicos desaconselham a gravidez quando o controle glicêmico não estiver adequado, quando houver grande variação glicêmica ou complicações crônicas graves, principalmente na retina, rins e coração. Isso porque a gestação pode piorar essas condições clínicas e trazer riscos para a saúde da mãe.

No início da gestação, caso a paciente se mantenha em hiperglicemia (excesso de glicose no sangue), há maior risco de aborto precoce, malformação do bebê e restrição de seu crescimento. Durante esse período, é necessário fazer a suspensão de medicações não recomendadas, como aquelas para tratar as elevações de pressão arterial, colesterol e triglicérides.

Mulheres com diabetes tipo 2 podem ter problemas de fertilidade devido a dificuldades na ovulação, em consequência da resistência à insulina. Isso pode ser melhorado com a perda de peso e tratamento da doença. Vale lembrar que o bebê da mãe com diabetes não nasce com a doença. Se ele apresentar diabetes nos primeiros meses de vida, a causa deve ser investigada.

Os exames que devem ser solicitados para a diabética que deseja engravidar são:

- **Hemoglobina glicada:** ideal que esteja abaixo de 6,5%
- **Fundo de olho:** para avaliar a retinopatia
- **Ureia, creatinina, microalbuminúria, sódio e potássio:** todos para avaliar a função renal
- **Hemograma:** para descartar anemia
- **Lipidograma:** para avaliar as taxas de colesterol e triglicérides
- **Sorologias:** para descartar anemia

A automonitorização da glicemia na gestação é recomendada, e deve ser realizada para melhores ajustes das doses de insulina. A paciente diabética que deseja engravidar deve apresentar valores de hemoglobina glicada preferencialmente abaixo de 6,5%.

Durante a gravidez, o quadro ideal é:

Glicemia de jejum	→	abaixo de 95 mg/dL
Glicemia uma hora após a refeição	→	menor que 140 mg/dL
Glicemia duas horas após as refeições	→	abaixo de 120 mg/dL

A PACIENTE DIABÉTICA QUE FICOU GRÁVIDA

Foto: iStock



Outros cuidados importantes: assim como toda mulher, a gestante diabética deve fazer suplementação de **ácido fólico** pelo menos dois meses antes de engravidar. Caso não esteja fazendo a reposição e não estiver repondo antes da gestação, deve iniciar seu uso o quanto antes, para evitar problemas na formação do feto.

Qualquer **dieta** deve ser individualizada e, sempre que possível, orientada por um nutricionista, para correção de possíveis carências alimentares e adequação dos alimentos a serem consumidos durante toda a gestação. Recomenda-se evitar a sacarose (açúcar da cana), manter as três principais refeições do dia – café da manhã, almoço e jantar – e pequenos lanches nos intervalos. Alguns adoçantes podem ser usados durante a gestação, como sucralose e estévia.

As gestantes com diabetes têm mais chances de apresentar quadro de **infecção do trato urinário**, principalmente aquelas com mau controle dos níveis de glicose no sangue. Portanto atenção.

O primeiro trimestre gestacional

Nesse período, as medicações orais para o tratamento do diabetes devem ser substituídas por insulina, uma vez que não existem estudos controlados que comprovem se é seguro manter esses remédios durante a gestação. Para as pacientes diabéticas que já aplicavam insulina antes de engravidar, é recomendado reduzir de 10% a 20% as doses aplicadas.

A hora do parto e possíveis complicações

Nas pacientes com controle glicêmico inadequado e naquelas com hipertensão, as avaliações do bebê são feitas mais precocemente na gestação e em intervalos mais curtos, uma vez que a hiperglicemia materna e as complicações crônicas do diabetes conferem risco aumentado de morte para o bebê.

Os riscos no parto são maiores se o bebê também estiver grande para a idade gestacional, conferindo maior dificuldade para o parto natural e risco de hipoglicemia durante o nascimento. O diabetes não é uma indicação absoluta de cesariana, mas o número de cesarianas é maior em mães com diabetes na gestação.

Por isso, é aconselhável que o parto seja realizado em hospitais com suporte de cuidados intensivos para o recém-nascido, que pode ter maior chance de hipoglicemia e icterícia, além de queda nos níveis de cálcio e magnésio no sangue. Quanto à mãe, as doses de insulina devem ser ajustadas imediatamente após o parto. Com tudo sob controle, as chances de um parto bem-sucedido na hora mais feliz da sua vida são muito grandes.



Foto: iStock

Este encarte foi feito para o endocrinologista imprimir e distribuir aos pacientes. Esta edição contou com a colaboração da Dra. Maria Cristina Foss-Freitas e Dra. Patrícia Moreira Gomes, endocrinologistas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP e médicas da SBEM-SP.

Aviso importante: a informação contida neste material não deve ser usada para diagnosticar ou prevenir doenças sem a opinião de um especialista. Antes de iniciar qualquer tratamento, procure um médico.