

Nº35
out
nov
dez
2017

MaiSBEM 

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

DESTAQUES

Dr. Ayrton Moreira: genes do relógio e a Endocrinologia

Dr. Marcello Bronstein: novos e melhores resultados no tratamento da acromegalia

Dr. Rui Maciel: autoanálise do melhor da ciência básica e prática clínica

TIROIDE

Bethesda: atualização

Alerta na conduta para câncer diferenciado de tireoide

Devemos suplementar iodo durante a gestação?

DIABETES

As novidades do EASD

E MAIS

***Yearbook of Paediatric Endocrinology* traz nomes da SBEM-SP**

Osteoporose para o paciente: o que é, como diagnosticar e tratar

Foto: iStock



Um ano especial

Esta é a última edição do ano da *MaiSBEM Revista Digital*, novidade dessa gestão colocada em prática em 2017 como outras ações de comunicação já no ar: o novo site, o canal no YouTube e o Instagram. As atividades de educação continuada sempre fizeram parte de nossos anseios, e digo “nossos” porque caminho juntamente com uma Diretoria sempre ativa e genuinamente colaborativa, o que torna todo o trabalho muito especial. O SBEM-SP no Sábado com transmissão online é exemplo de esforços conjuntos, assim como o Endocaipira, agora como evento oficial da SBEM-SP. Temos muito a celebrar! E entre tantas razões, três são especiais à Endocrinologia paulista e brasileira: 1. Os 60 anos da Disciplina e do Serviço de Endocrinologia da USP-RP, marcados aqui com a participação do Prof. Dr. Ayrton Moreira; 2. O prêmio Laureate Awards 2018 concedido pela Endocrine Society

ao Prof. Dr. Marcello Bronstein da USP-SP, também agraciado com o prêmio SBEM-SP 2017; e 3. A posse do Prof. Dr. Rui Maciel, da Unifesp, como Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Agradecemos a eles a contribuição nesta edição da revista e, através de seus nomes, homenageamos todos os demais endocrinologistas de suas instituições. A SBEM-SP se sente orgulhosa pelas conquistas merecidas de seus associados.

Desejo a todos uma ótima leitura e aproveite para enviar votos de boas-festas e um excelente 2018 a você e sua família.

Até ano que vem!

Dr. José Augusto Sgarbi - Presidente

Índice

Repórter Médico

Os genes do relógio.....pág. 3

Atualizando

Sistema Bethesda.....pág. 4

Palavra de Especialista

Devemos suplementar iodo durante a gestação?.....pág. 4

Estrogênios e SERMs no tratamento da acromegalia.....pág. 5

Informe-se

Pan-hipopituitarismo congênito diagnosticado tardiamente.....pág. 6

Efeitos da ativação do PPAR-alfa (WY14643).....pág. 6

Impressão Digital

As descobertas do Dr. Rui Maciel.....pág. 7

Em Debate

Sistema de octógonos.....pág. 8

Reconsideração de conduta para câncer diferenciado de tireoide.....pág. 8

Giro Endócrino

Highlights do EASD.....pág. 9

De Olho na Pesquisa

Evidência da relação entre massa gorda e osso.....pág. 9

Informação ao Paciente

Osteoporose.....págs. 10 e 11

SBEM |

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. Angela Maria Spinola e Castro, Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini e Dra. Vania dos Santos Nunes

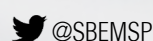
Contato: Damaris Villela – Assistente Administrativa | Tel: 11 3822-1965 - Fax: 11 3826-4677 | E-mail: contato@sbemsp.org.br - Site: www.sbemsp.org.br
Endereço: Av. Angélica, 1.757, conj. 103, Santa Cecília - CEP: 01227-200 – São Paulo – SP

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.

www.sbemsp.org.br



@SBEMSP



Sbem-São-Paulo



sbemsp



sbemsp



Os genes do relógio

Do namoro das drosófilas aos ritmos endócrinos

Os ritmos circadianos foram conservados durante a evolução, desde organismos unicelulares até mamíferos. Os relógios circadianos compõem a homeostase preditiva, pois preparam os organismos para as flutuações diárias do ambiente. Entre os exemplos de flutuação circadiana, estão a temperatura corporal, o ciclo sono-vigília, a frequência cardíaca e a secreção hormonal.

O ritmo circadiano dos corticosteroides foi o primeiro ritmo endócrino descrito, com a publicação em 1943 da variação diária da excreção urinária dos 17 cetoesteroides. Nos anos 1950, descreveram-se os ritmos do cortisol e do ACTH em indivíduos normais e sua alteração na síndrome de Cushing. Na época, Halberg introduziu o termo 'circadiano' (do latim *circa*: "ao redor"; *diem*: "dia") e adotou a terminologia da física oscilatória para descrever as características dos ritmos biológicos: mesor, fase, amplitude e período.

As bases celulares dos ritmos circadianos permaneceram desconhecidas até 1971, quando Konopka e Benzer descreveram o primeiro gene do relógio (*Per*) no *locus period* (*per*) no cromossomo X de mutantes da drosófila. Essas mutações afetavam tanto o ritmo da eclosão da pupa quanto o ritmo do inseto adulto e seu canto de namoro. Nos anos 1980, os ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina de 2017, Hall, Rosbash e Young, realizaram um mapeamento molecular da região do gene *per* da drosófila e descreveram uma alça de retroalimentação da proteína PER. Em 1994, um novo gene foi identificado em camundongos, o *Clock* (*circadian locomotor out-put cycles kaput*). Até o presente, há pelo menos 10 genes identificados do relógio. Eles são conectados por meio de alças de retroalimentação (Fig.1).

A alça principal inclui os genes *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* e *Cry2*. O mecanismo central de todo o sistema depende do heterodímero das proteínas CLOCK-BMAL1, que ativa os genes *Pers* e *Crys*. Por sua vez, as proteínas PERs e CRYs interagem com o CLOCK-BMAL1, inibindo sua própria transcrição. O CLOCK-BMAL1 ativa uma segunda alça de retroalimentação, aumentando o RNAm dos genes *Rev-Erb α* e *Rora α* . Em contrapartida, as proteínas REV-ERBs e RORs regulam a transcrição rítmica do gene *Bmal1*. A estabilidade das proteínas é regulada por ubiquitinação. O sistema dos genes do relógio é autossustentado e tem uma periodicidade ao redor de 24 horas, sendo o ajuste fino feito pelos sincronizadores externos (*Zeitgebers*), sobretudo o ciclo claro-escuro e a disponibilidade de alimentos.

Os eixos hipófise-adrenal (HA), gonadal, tireoidiano, GH, glicose-insulina e a melatonina apresentam ritmo circadiano. Esses ritmos dependem dos genes do relógio expressos nos núcleos supraquiasmáticos (NSQs) do hipotálamo e também nas adrenais. Os NSQs são sincronizados pelos *Zeitgebers*, sobretudo pelo ciclo claro-escuro, pois seus genes *Pers* respondem a pulsos de luz. Em humanos, a acrofase do ritmo do cortisol é no início da manhã e o nadir ocorre ao redor das 24 horas. Nos animais de hábito noturno, acontece o inverso: a acrofase de corticosterona é no início da noite. O cortisol também é um doador de tempo ao interagir com os genes do relógio expressos nos tecidos periféricos.

Nas últimas décadas, estudamos na FMRP-USP aspectos da fisiologia e fisiopatologia dos ritmos do eixo HA em humanos e ratos, indo de sua ontogenia à doença de Cushing. Em 2017, descrevemos

mecanismos moleculares nas adrenais, mostrando a relação do ritmo dos genes do relógio na adrenal com o ritmo circadiano da corticosterona no rato.

Portanto a pesquisa básica dos genes do relógio, agora premiada com o Nobel, trouxe novas interpretações para a fisiologia e a fisiopatologia endócrina, incluindo a doença de Cushing e a obesidade. Além disso, essa área traz novas perspectivas para a metabolômica e a farmacodinâmica.

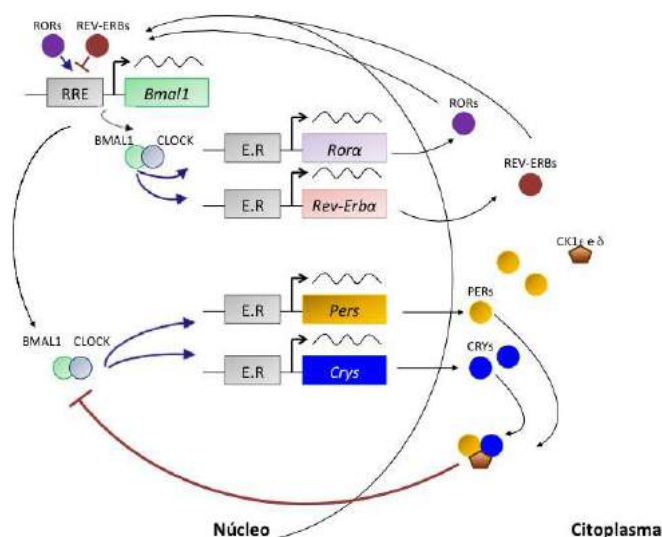


Figura 1. Os genes do relógio e suas alças de retroalimentação que constituem o sistema de sincronização circadiana dos mamíferos

(Fonte: tese de doutorado de Silvia Ruiz Roa – FMRP-USP, 2016)



A Disciplina e os Serviços de Endocrinologia da Faculdade e Hospital das Clínicas da USP-
-RP, que celebram agora 60 anos, são um dos alicerces que dão sustentação, amparam e fortalecem a Endocrinologia paulista e brasileira. Seja pela consistência, seriedade e credibilidade da produção científica,

seja pela excelência da assistência ou pela formação de inúmeros especialistas e pesquisadores multiplicadores de seus valores, a Endocrinologia da USP-RP tem sido um marco difusor do conhecimento na especialidade, um porto seguro a milhares de pacientes e formadora de massa crítica na especialidade. Toda a Endocrinologia paulista compartilha com todos os nossos mestres e colegas, que contribuíram na construção dessa instituição, desse momento ímpar da Endocrinologia brasileira. A SBEM-SP congratula todos seus associados de Ribeirão Preto e reafirma seu compromisso histórico de fortalecer a Endocrinologia paulista, compartilhando dos mesmos valores que sopram de Ribeirão Preto. Um abraço especial de todos os associados da SBEM-SP aos nossos colegas que fazem da USP-RP um exemplo a ser seguido.

Dr. José Augusto Sgarbi, presidente da SBEM-SP



Sistema Bethesda

Versão 2

Realizado em 2007 e ganhando destaque após as publicações na *Thyroid* e no *American Journal of Clinical Pathology* em 2009, o sistema Bethesda vem sendo amplamente utilizado na análise citológica das punções aspirativas com agulha fina de tireoide. O sistema possui seis categorias, sendo: 1. Insuficiente ou não diagnóstico; 2. Benigno; 3. Lesão folicular de significado indeterminado (FLUS) ou atípica de significado indeterminado (AUS); 4. Neoplasia folicular (FN) ou suspeito para neoplasia folicular (SFN); 5. Suspeito para maligno; 6. Maligno.

Durante o 3rd World Congress on Thyroid Cancer, o Dr. Edmund S. Cibas apresentou as atualizações propostas no sistema, porém, como este é bom e ainda não requer melhoras, as categorias da nova versão permanecerão as mesmas. Dr. Cibas reforçou que

os laboratórios de patologia deverão escolher entre FLUS ou AUS e adotar apenas um dos termos. Também foram ressaltadas as reduções esperadas nos percentuais de malignidade de cada uma das categorias após a categorização da NIFTP (*non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*).

Apesar de não haver nenhuma modificação nas categorias, as condutas sugeridas receberam algumas novas propostas. Na categoria FLUS/AUS, a conduta de repetir a PAAF com uma nova análise citológica é mantida, mas surge a sugestão da realização de testes moleculares no seguimento da investigação. Essa recomendação também é incluída na categoria FN/SFN, onde o teste molecular passa a ser uma alternativa para a lobectomia.

Palavra de Especialista

Por Dr. José Augusto Sgarbi



Devemos suplementar iodo durante a gestação?

O julgamento clínico deve ser individual

O Brasil tem sido considerado um país com excessiva ingestão de iodo (OMS, 2014). Em razão disso, o governo brasileiro reduziu os níveis de iodização do sal. No entanto, há poucos estudos recentes de amplitude nacional e ainda persistem áreas com prevalência elevada de deficiência do iodo (Campos RO *et al.*, 2015). Considerando-se que, durante a gestação, o consumo de sal seja frequentemente reduzido por recomendação médica e nutricional, a redução do iodo no sal poderia se associar com maior risco de deficiência iódica e potenciais complicações materno-fetais.

A deficiência grave (ingestão média < 50 µg/dia) de iodo durante a gestação se associa com prematuridade, descolamento prematuro da placenta, eclampsia, baixo peso e elevada mortalidade perinatal e infantil, mas o efeito mais devastador é o cretinismo endêmico. A deficiência leve a moderada (ingestão média 50–150 µg/dia) também tem sido associada com desfechos desfavoráveis, como prejuízo na função cognitiva, atraso na linguagem e déficit de atenção (Abel MH, 2017).

Os benefícios da suplementação de iodo no início da gestação em populações com deficiência iódica grave são incontestáveis, com redução significativa do cretinismo endêmico e das complicações maternas, fetais e na infância (Mahomed K & Gulmezoglu AM, 1997). No entanto, o benefício da suplementação na deficiência leve a moderada não está bem demonstrado (Taylor PN, 2014; Harding KB, 2017) e há escassos ensaios randomizados de boa qualidade.

Por outro lado, a ingestão excessiva de iodo durante a gestação pode se associar a alguns riscos, como falha no escape do efeito Wolff-Chaikoff,

hipertireoidismo, hipotireoidismo subclínico, hipotiroxemia materna e autoimunidade tireoidiana, mas esses riscos são desprezíveis sem doença tireoidiana prévia (Stine Andersen & Peter Lauberg, 2016).

Estudos recentes mostraram taxas de deficiência leve a moderada de iodo de 57% e 52% em gestantes de Ribeirão Preto (Ferreira SMS, 2014) e São Paulo (Miotto V, 2017), respectivamente, mas não há estudo populacional brasileiro sobre o estado nutricional de iodo durante a gestação.

A OMS não recomenda a suplementação de iodo às mulheres em idade reprodutiva e gestantes de populações com cobertura da iodização do sal > 90% e com iodúria mediana > 100 µg/l, condição na qual se inclui o Brasil. No entanto, considerando-se que há evidências de deficiência leve a moderada de iodo em gestantes no estado de São Paulo e que os riscos associados à suplementação de iodo em gestantes sem doença tireoidiana são desprezíveis, a suplementação de iodo em gestantes no estado de São Paulo deve ser baseada em julgamento clínico individual, levando-se em conta características individuais, incluindo condição social e hábitos alimentares. A determinação da concentração urinária de iodo em amostra isolada não é recomendada de rotina porque pode não refletir o consumo médio individual.

Quando a decisão for pela reposição, a dose recomendada é de 150 µg ao dia, lembrando que apenas 36% dos compostos vitamínicos de uso pré-natal disponíveis no Brasil são adequados em iodo (Villagelin D, 2016).



Estrogênios e SERMs no tratamento da acromegalia

Destaque para o citrato de clomifeno

Os análogos da somatostatina (ASs) de primeira geração, lanreotida-autogel e octreotida-LAR, constituem o tratamento medicamentoso padrão-ouro nos pacientes com baixa probabilidade de cura cirúrgica ou contra-indicação operatória e nos acromegálicos não controlados cirurgicamente. O agonista dopaminérgico cabergolina (CAB) é uma opção de monoterapia para casos com pouca elevação de GH/IGF-1. Uma opção recente de monoterapia é o emprego da pasireotida, análogo “universal” da somatostatina, que pode atuar em acromegálicos resistentes aos análogos de primeira geração, mas com alta incidência de descontrolado glicêmico.

Para aqueles pacientes ainda descontrolados com monoterapia com AS ou CAB, a associação das duas drogas ou a reintrodução do AS após remoção cirúrgica parcial (*debulking*) do tumor somatotrófico é estratégia que aumenta a eficácia terapêutica.

Para pacientes não controlados, existe a opção de um medicamento, o pegvisomanto, que não atua no tumor hipofisário produtor de GH, e sim periféricamente, antagonizando a ação do GH em seu receptor, com consequente redução da sinalização intracelular que leva à geração do IGF-1. Pelo seu mecanismo de ação, o pegvisomanto é capaz de levar ao controle do IGF-1 na grande maioria dos pacientes tratados, porém, não está disponível em muitos centros médicos devido a custos muito elevados.

Há fortes evidências de que estrogênios sejam capazes de bloquear a ação do GH. Em animais, fêmeas em idade fértil são menos sensíveis do que os machos ao tratamento com GH, necessitando de maiores doses desse hormônio para atingir os valores IGF-1 desejados. Em mulheres em reposição de GH, a suspensão da administração oral de estrogênio elevou em 20% os níveis de IGF-1.

Entre os mecanismos envolvidos na redução de IGF-1 pelos estrogênios, destaca-se o estímulo da expressão do SOCS2, que por sua vez inibe o sistema JAK/STAT com consequente redução da atividade transcripcional que leva à geração do IGF-1.

Estudos recentes mostraram a eficácia de estrogênios em doses habitualmente utilizadas nos contraceptivos orais na redução do IGF-1, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos.

No sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas não candidatas à terapia estrogênica, os moduladores dos receptores de estrogênio (SERMs) tamoxifeno e raloxifeno passaram a ser uma opção. Com efeito, vários estudos demonstraram a eficácia do tamoxifeno e do raloxifeno na redução do IGF-1 em mulheres pós-menopáusicas e

também em homens, tanto em monoterapia quanto em associação com AS ou AS+ cabergolina. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes acromegálicos com pouca elevação do IGF-1.

Outro SERM, o citrato de clomifeno (CC), tem se mostrado útil na reversão do hipogonadismo hipogonadotrófico “funcional” em ambos os sexos, estimulando a função gonadal e a fertilidade.



Foto: iStock

Com esse objetivo, desenhamos um estudo clínico prospectivo visando verificar o impacto da administração do CC em homens acromegálicos não controlados com terapias convencionais, nos níveis de IGF-1 e de testosterona. Para tanto, 50 mg/dia de CC foram administrados por três meses a 16 pacientes homens (idade mediana: 52,8 anos; intervalo: 36-79 anos) que atendessem aos critérios: IGF-1 acima do limite superior do intervalo normal (ULNR) durante pelo menos um ano, apesar do emprego de terapias médicas disponíveis (AS, CAB ou AS+CAB) e níveis de testosterona dentro ou abaixo do terceiro tercil inferior da normalidade. Radioterapia prévia foi critério de exclusão.

Como resultados, verificamos redução significativa dos níveis de IGF-1 em 41%, sendo que sete dos 16 pacientes (44%) atingiram valores normais. Os níveis de testosterona sérica total aumentaram em 209%. Também nessa modalidade terapêutica, os melhores resultados foram obtidos em pacientes acromegálicos com elevação discreta dos níveis de IGF-1.

Dessa forma, concluímos que a adição de CC deve ser considerada uma opção em homens acromegálicos não controlados pelas terapias atuais disponíveis, com um benefício considerável de custos, principalmente considerando o pegvisomanto. Adicionalmente, essa terapêutica pode levar à normalização dos níveis de testosterona naqueles com hipogonadismo associado. Estudos em longo prazo e empregando monoterapia com CC poderão acrescentar mais dados a essa nova e promissora alternativa terapêutica na acromegalia.

Bibliografia sugerida

- Jallad RS, Bronstein MD. The place of medical treatment of acromegaly: current status and perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1001-15.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:243-8.
- Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Estrogens and selective estrogen receptor modulators in acromegaly. *Endocrine* 2016;54:306-314.
- Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Seminars in reproductive medicine.* 2013;31:245-50.
- Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1863-9.



Pan-hipopituitarismo congênito diagnosticado tardiamente

Desafios no manejo clínico

Por Dra. Julia Oliveira (Orientadores Dr. Magnus R. Dias da Silva e Dra. Sílvia Regina Correa da Silva)

Challenges for the initial treatment of two siblings with very late diagnosis of familial combined pituitary hormone deficiency due to PROP-1 mutation

A deficiência combinada de hormônios hipofisários (DCHH) é geralmente diagnosticada na infância ou adolescência por déficit de crescimento e retardo puberal. O diagnóstico no adulto é um evento raro, com nove casos descritos na literatura.

Recebemos dois irmãos, um homem de 59 e uma mulher de 60 anos, com baixa estatura, ausência de desenvolvimento puberal e osteoporose. Ambos apresentavam DCHH causada por mutação no gene PROP-1. Diante do diagnóstico, deparamos com desafios no tratamento.

A reposição hormonal dos eixos tireotrófico e corticotrófico é inquestionável, e independe da idade do diagnóstico.

A reposição do hormônio do crescimento (GH) no adulto é controversa. Mostrou-se que, em termos de composição corporal e massa óssea, adultos com deficiência de GH desde a infância se beneficiam mais da reposição do que os diagnosticados na vida adulta.

A reposição de testosterona em idosos é muito estudada, com resultados conflitantes. Observou-se que quanto menores os níveis pré-tratamento de testosterona, maior o benefício da reposição na composição corporal e massa óssea.

Em mulheres na pós-menopausa, a reposição estrogênica é questionável, mas estudos recentes mostram o potencial benefício cardiovascular e o ganho estabelecido de massa óssea. Dessa forma, optamos por prescrever doses baixas de estrógeno, inicialmente sem progestágeno.

A avaliação da resposta terapêutica será o próximo desafio e este definirá a manutenção ou não das reposições hormonais propostas.

Teste genético para mutação no gene PROP *paired-like homeobox 1* (PROP1)

Resultado

POSITIVO

para mutação no gene PROP1 (NG_015889.1)
c.301_302delAGFs*9



Nota: foram analisados os éxons 1, 2 e 3 do gene PROP1 pelo método de Sanger usando Big Dye Terminator, ABI 3131XL Genetic Analyser

Este estudo ganhou menção honrosa como melhor pôster no COPEM 2017.

Efeitos da ativação do PPAR-alfa (WY14643)

Intervenção farmacológica pode minimizá-los

Por Dra. Flavia Maria da Silva Veiga (Orientadora Dra. Vanessa de Souza-Mello)

Ativação do PPAR-alfa atenua a esteatose hepática pela inibição da lipogênese e da gliconeogênese hepática num modelo experimental de obesidade

Flavia Maria da Silva Veiga, Francielle Graus-Nunes, Tamiris Rachid, Aline Barcellos Barreto

A obesidade provoca resistência à insulina (RI) e esteatose hepática, e a intervenção farmacológica pode minimizar esses efeitos. O objetivo foi avaliar os efeitos da ativação do PPAR-alfa (WY14643) no metabolismo de carboidratos hepáticos e RI em camundongos obesos induzidos por dieta. Utilizamos animais C57BL/6 machos adultos que receberam dieta controle (C, 10% lipídios) e dieta hiperlipídica (HF=50% lipídeos) por 10 semanas.

Os grupos foram subdivididos em grupo C-alfa e HF-alfa para receber o tratamento com agonista PPAR-alfa (1 mg/kg/dia/dieta). Com os resultados, concluímos que os animais tratados reduziram a MC, colesterol hepático e insulinemia quando comparado ao HF. E também reduziram a expressão proteica de G6Pase e CHREBP, para avaliação da gliconeogênese nos grupos tratados com PPAR-alfa.

Tal dado corrobora a reduzida expressão proteica do transportador GLUT2 no fígado dos animais HF-alfa quando comparado ao HF, confirmando que esse grupo apresenta uma baixa produção hepática de glicose.

A lipogênese hepática estava hiperativada no HF, porém, o tratamento reduziu a expressão do PPAR-gama e seus genes-alvo SREBP-1c e GK. A MET revelou uma maior densidade numérica de mitocôndrias nos grupos tratados, sugerindo aumento da beta-oxidação e consequente redução da esteatose.

A conclusão é que o agonista PPAR-alfa reduziu a MC e controlou a RI e a esteatose hepática pelo aumento do número de mitocôndrias e redução da lipogênese e gliconeogênese hepática.

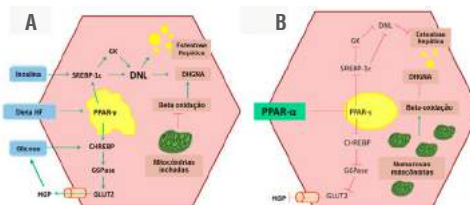


Figura 1. Resumo gráfico

(A) Efeitos da dieta HF
(B) Efeitos do tratamento com WY14643 (agonista PPAR-alfa)

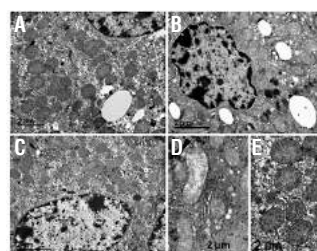


Figura 2. Microscopia eletrônica do fígado

(A) Grupo C - núcleo preservado e numerosas mitocôndrias
(B) Intensas micro e macrovesículas de esteatose hepática, forma irregular do núcleo
(C) Grupo HF-alfa preservou a arquitetura celular, mais mitocôndrias com cristas, núcleo regular
(D) Contraste entre camundongos obesos
(E) Em detalhes

Este estudo ganhou menção honrosa como melhor pôster no COPEM 2017.



As descobertas do Dr. Rui Maciel

Contribuições preciosas para a ciência aplicada e prática clínica

Eleito Membro Titular da Academia Nacional de Medicina em 2017, Dr. Rui Monteiro de Barros Maciel é professor de Endocrinologia da Unifesp e autor de mais de 200 trabalhos em revistas indexadas, além de editor, juntamente com a Dra. Berenice Mendonça e Dr. Mário Saad, da recente segunda edição do livro *Endocrinologia*. Consciente de sua contribuição, ele diz: “São muitos anos de trabalho, e eu não seria a melhor pessoa para contar minha própria história. Melhor seriam os outros; eles teriam menos viés do que eu próprio”.

MaiSBEM - O senhor tem inúmeros trabalhos premiados. Quais deles considera mais relevantes como contribuição à ciência básica?

Dr. Rui - Talvez os melhores sejam os trabalhos onde demonstramos:
a) [que a conversão periférica de T4 a T3 se dá na membrana celular](#);
b) [que a tireoide produz IGF de modo autócrino](#).

MaiSBEM - E do ponto de vista de impacto para os pacientes?

Dr. Rui - Considero que minhas maiores contribuições relacionem-se:
a) ao estabelecimento do rastreamento do hipotireoidismo congênito em nosso meio; b) à descoberta da principal causa da paralisia periódica tireotóxica; c) à busca de mutações no RET na neoplasia endócrina múltipla.

Conversão periférica de T4 a T3: no final dos anos 1970, descobriu-se que a tireoide secretava T4 e os outros órgãos é que transformavam T4 em T3, o hormônio ativo da tireoide. Em trabalho realizado na UCLA, demonstramos que a conversão de T4 a T3 se localiza na membrana plasmática e nos microsomas. Foi uma observação importante, que despertou outros estudos que culminaram nas descobertas de que a conversão de T4 a T3 depende de várias enzimas - D1, D2 e D3 -, que desidram T4 em T3 de modo peculiar nos diferentes tecidos.

Tireoide produz IGF de modo autônomo: no final dos anos 1980, sabia-se que IGF-I estimulava o crescimento de células tireoidianas, além de que era sinérgico com TSH. Trabalhando em Harvard, sabíamos que o soro utilizado no meio de cultura era rico em IGF. Para eliminar esse efeito, empregamos nas culturas um anticorpo anti-IGF. Ficamos surpresos ao notar que o anticorpo anti-IGF inibia a ação de TSH, o que nos levou a comprovar que a tireoide produz IGF de maneira autócrina. Esse dado apresentou um conceito novo de produção autócrina de um fator de crescimento que regulava o crescimento da célula tireoidiana

Rastreamento do hipotireoidismo congênito: durante minha residência, me causava tristeza a deficiência mental das crianças com hipotireoidismo congênito. Logo depois da demonstração por Dussault, no Canadá, de que seria possível a erradicação do hipotireoidismo congênito com o rastreamento neonatal e conseqüente tratamento das crianças afetadas, elaboramos um projeto que contribuiu para a criação das bases dos programas de *screening* do hipotireoidismo neonatal em nosso país. Assim, desenvolvemos ensaios para a determinação de T4 e TSH no sangue do bebê, estabelecemos a logística do programa, analisamos sua relação custo/benefício, ampliamos nossa capacidade de realização dos testes, instalamos outros centros regionais, fornecemos reagentes e metodologia para outras instituições e contribuimos com a proposta das leis que tornaram o rastreamento neonatal obrigatório no Brasil.

Paralisia periódica tireotóxica hipocalêmica (PPTH): em 1983, descrevi, com Laura Ward, um dos primeiros pacientes com

PPTH no Brasil. Perseguimos a patogenia molecular dessa moléstia por anos, até que, depois de um estágio prolongado na Universidade da Califórnia San Francisco, conjugando várias técnicas moleculares e de eletroneurofisiologia, nosso colaborador, Dr. Magnus Dias da Silva, teve a oportunidade de demonstrar que a PPTH era devida a mutações num novo gene ligado aos canais de potássio, o Kir2.6, num trabalho colaborativo que envolveu vários grupos. A pesquisa, publicada na revista *Cell*, tem centenas de citações; também publicamos uma revisão sobre PPTH na *Nature Reviews Endocrinology* e continuamos a pesquisar outros aspectos dessa interessante moléstia.



Foto: iStock

MaiSBEM - Quais são seus novos projetos?

Dr. Rui - São estudos relacionados à neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2), com a busca do diagnóstico precoce e a melhor forma de tratamento, mas não descuidando da “pegada” translacional característica de nosso laboratório para melhor entender os mecanismos dessa moléstia.

Porém o mais importante é me dedicar, com entusiasmo, à tarefa formadora de alunos, residentes, pós-graduandos e colegas. Esse tipo de atuação é um caminho de duas vias, pois tenho verificado nesses mais de 40 anos que, quanto mais se dedica à formação e ao ensinamento das pessoas, mais se recebe de volta, seja na forma de aprendizado propriamente dito, seja por meio do conhecimento de novas formas de pensar e encarar os problemas, num constante processo de renovação. Participei de modo formal da formação profissional de 48 colegas; destes, dois são professores titulares em universidades brasileiras (USP e Unicamp) e um nos Estados Unidos.



Sistema de octógonos

Uma estratégia para combater doenças crônicas

Em 14 de setembro deste ano, a SBEM, juntamente com outras associações médicas, encaminhou à Anvisa uma solicitação formal para inclusão da rotulagem de octógonos nas embalagens de alimentos industrializados.

As marcas em formato de octógonos na cor preta servem para identificar o excesso de açúcar, gordura saturada, sal e calorias nos alimentos. Para cada item em excesso, o produto recebe um octógono. Assim, quanto mais octógonos, menos saudável é o alimento.

Esse sistema de rotulagem viabiliza a identificação de alimentos envolvidos no desenvolvimento de doenças crônicas como obesidade, hipertensão e diabetes. Essa identificação ocorrerá de forma simples, facilitando a escolha de alimentos mais saudáveis por toda a população, independentemente do nível de escolaridade ou socioeconômico.

Diversos países já adotaram sistemas de rotulagem frontal. O de octógonos está vigente no Chile há mais de um ano. Estatísticas mostram que lá 92,9% das pessoas conhecem o sistema de rotulagem, 56,2% comparam a quantidade de selos nas embalagens e 91,6% dos consumidores informam que os selos influenciam a escolha do produto no momento da compra.

A discussão para a implementação da rotulagem foi iniciada na Anvisa há três anos. Estamos aguardando a ação da Agência no sentido de implementar a rotulagem frontal aqui no Brasil, mas, infelizmente, a consulta pública que ocorreria neste último trimestre de 2017 ainda não tem data.

Para ver o posicionamento formal, [clique aqui](#).

Reconsideração de conduta para câncer diferenciado de tireoide

Alerta para fatores ambientais

Fazer menos é fazer mais para os pacientes de câncer diferenciado de tireoide”, afirma Dra. Laura Ward em mensagem aos endocrinologistas. As premissas ultimamente apreçadas são de indicar menos punções aspirativas, evitar ultrassom, aplicar com mais cuidado e em menores doses o iodo radioativo.

No entanto, as estatísticas ainda mostram aumento da doença. “A ideia

de que esse aumento seja devido ao rastreamento fica menos plausível, pois os casos aumentam principalmente em indivíduos de faixa etária avançada com alterações genéticas. Fatores ambientais provavelmente estão relacionados.”

A reconsideração da conduta deve ser observada, esse é o alerta da Dra. Laura. Para saber mais, assista ao vídeo.





Highlights do EASD

Insulina basal oral entre as novidades

Dr. Marcio Krakauer, diretor da SBEM-SP, traz alguns destaques do *53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, ocorrido entre 15 e 17 de setembro deste ano, em Lisboa. Entre os tópicos comentados, estão:

1. Estudo TECOS: sitagliptina diminuiu a progressão para entrada na insulina dentro do estudo de doença cardiovascular;
2. Estudo REMOVAL: utilização da metformina para diabéticos tipo 1. Aberto plano para novos estudos;
3. Estudo DURATION-8: menos náuseas em grupo de estudo;
4. Hipoglicemia: relação com complicações micro e macrovasculares do diabetes e questões cognitivas;
5. Hipoglicemia: nova classificação;
6. Insulina basal oral: cápsula inteligente;
7. Sota glifosina: possível nova droga para o diabetes tipo 1;
8. Estudo DEVOTE: variabilidade glicêmica e risco de hipoglicemia.



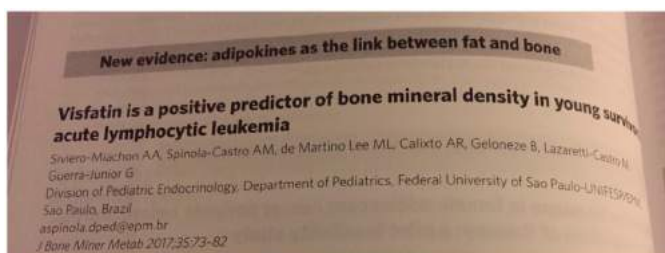
De Olho na Pesquisa

Evidência da relação entre massa gorda e osso

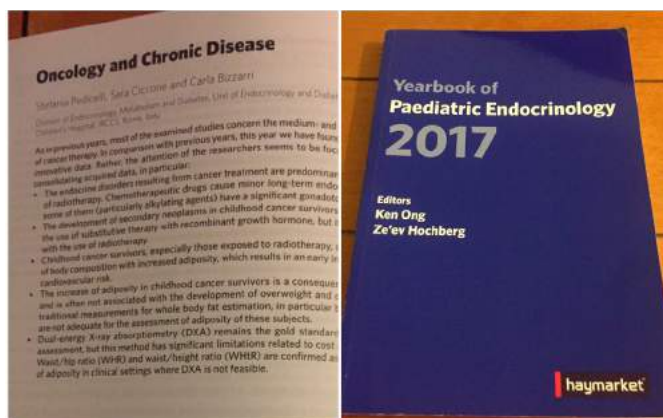
Estudo feito em sobreviventes de câncer

Por [Dra. Adriana Siviero-Miachon](#)

O artigo *Visfatin is a positive predictor of bone mineral density in young survivors of acute lymphocytic leukemia*, dos autores Adriana A. Siviero-Miachon, Angela M. Spinola e Castro, Maria Lucia de Martino Lee, Antonio Calixto, Bruno Geloneze, Marise Lazaretti Castro e Gil Guerra Júnior (colaboração entre a Universidade Federal de São Paulo - Unifesp/EPM e a Universidade Estadual de Campinas - Unicamp), publicado no *J Bone Miner Metab* 2017;35:73-82, foi um dos escolhidos para a seção *Oncology and Chronic Disease* do *Yearbook of Paediatric Endocrinology 2017*, apresentado no 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology, realizado em Washington D.C., EUA, em setembro deste ano.



O artigo destaca que a massa óssea pode ser comprometida pelo acúmulo de gordura em sobreviventes de leucemia linfocítica aguda (LLA). Esse estudo mostrou que tanto o osso trabecular quanto o cortical se correlacionaram positivamente com uma adipocina chamada

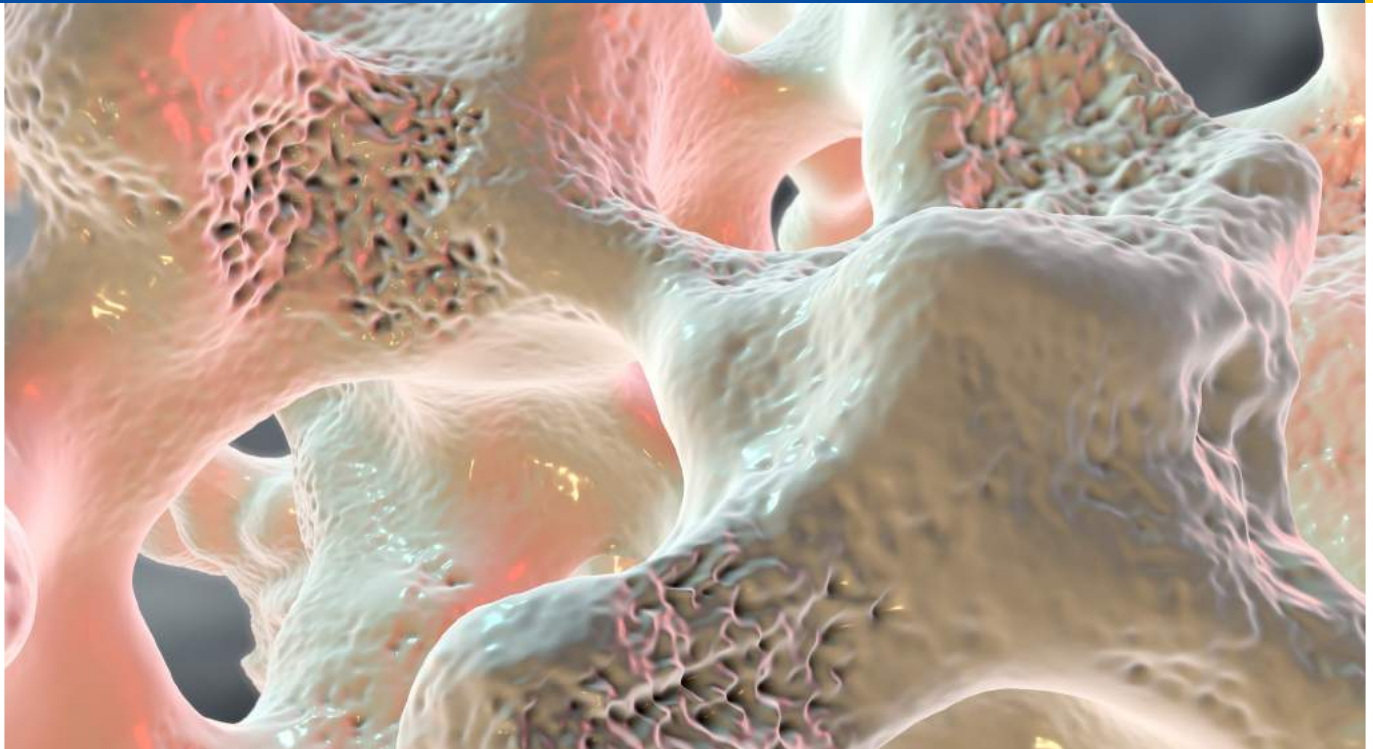


visfatina, inicialmente identificada como um marcador de inflamação sistêmica, mas que pode participar como um fator local no metabolismo ósseo em algumas condições, como nas doenças reumatológicas. Seu papel no câncer não havia sido estudado ainda.

Foi evidenciado no artigo que a visfatina pode desempenhar um papel de destaque na complexa relação entre composição corporal e osso em sobreviventes de LLA e poderia representar um modelo para entender mecanismos desconhecidos da relação entre o metabolismo ósseo e a carcinogênese.

OSTEOPOROSE

Foto: iStock



Informação ao Paciente



Causas, sintomas e tratamento

A doença acomete homens e mulheres

Por Dra. Marise Lazaretti Castro*

A osteoporose é uma doença caracterizada pela diminuição da quantidade de cálcio nos ossos, normalmente assintomática, e que piora com o avançar da idade. Ela pode contribuir para a ocorrência de fraturas com traumas que vão de leves a graves, que costumam acontecer espontaneamente ou em atividades habituais da vida.

A osteoporose é uma doença silenciosa, que normalmente não apresenta nenhum sintoma até o momento da fratura!

Como detectar?

O exame utilizado para detectar mais precocemente o risco de osteoporose é a densitometria óssea, que deve ser realizada por todas as mulheres aos 65 anos de idade ou mais e por homens aos 70 anos ou mais. Antes dessas idades, o exame deve ser solicitado quando existem fatores de risco adicionais, como menopausa precoce (antes dos 45 anos), baixo peso corporal (índice de massa corporal menor que 18 kg/m²), fraturas da idade adulta, casos de osteoporose na família, doenças ou medicamentos nocivos ao osso, entre outros. Quando já aconteceu a fratura por fragilidade, o diagnóstico de osteoporose está estabelecido.

Várias doenças e situações clínicas podem desencadear a osteoporose, como doenças inflamatórias do intestino (Chron, retocolite, celíaca), doenças reumatológicas (artrite, lúpus), doença pulmonar crônica (asma, bronquite e enfisema), doenças endócrinas (diabetes, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo), doenças hematológicas (mieloma múltiplo, algumas anemias), transplantes de órgãos, tratamento de cânceres de mama e próstata. Portanto o médico deve ficar atento a essa complicação para poder preveni-la ou tratá-la. Alguns medicamentos também podem ser bastante prejudiciais aos ossos, especialmente os corticoides.

Cuidado! Quando a fragilidade óssea atinge extremos, o paciente osteoporótico pode sofrer uma fratura ao praticar atividades simples do dia a dia, tais como:

- Carregar algum peso
- Levantar o colchão para arrumar o lençol da cama
- Espirrar ou tossir mais fortemente
- Receber um abraço mais apertado
- Cair no chão da própria altura

OSTEOPOROSE

As fraturas derivadas de quedas causadas por um escorregão, uma virada de pé ou um tropeço também são consideradas fraturas osteoporóticas, pois um esqueleto normal não se deve quebrar com esse tipo de trauma.

A osteoporose acomete 1 em cada 4 mulheres na pós-menopausa e 1 em cada 6 homens com mais de 70 anos.

Nas mulheres, as fraturas osteoporóticas que costumam aparecer mais cedo são as de punho, que já devem alertar para a presença da doença. Além destas, as mais graves são as de vértebras e de quadril (colo de fêmur), mas também podem acontecer no braço (úmero) e costelas.

Relação com a menopausa - a osteoporose acomete mais mulheres no período da pós-menopausa, já que o osso se ressentiu da falta de hormônios femininos, que diminuem nesse período. Outros fatores podem agravar a situação, como ingestão pobre de alimentos com cálcio, baixos níveis de vitamina D, alcoolismo, tabagismo e sedentarismo.

Nos homens, apesar de menos frequente do que nas mulheres, a osteoporose também pode surgir, ocasionando número maior de fraturas após os 70 anos de idade. Raramente os homens fazem densitometria preventiva. Menos de 10% dos exames de densitometria óssea são solicitados para homens, e isso se deve à falsa ideia de que eles não sofrem fraturas por osteoporose. Mesmo que seja menos do que nas mulheres, cerca de 15% dos homens terão alguma fratura osteoporótica após os 50 anos de idade. E o pior é que eles morrem duas vezes mais do que as mulheres após as fraturas de quadril.

Previna-se contra a osteoporose e evite quedas!



ingestão de cálcio através de leite e derivados

exposição solar para bons níveis de vitamina D



atividade física regular

evitar cigarro e bebidas alcoólicas



cuidado com o ambiente

Fotos: iStock

A importância do cálcio na alimentação

O cálcio é o principal mineral componente do osso. É o que o torna rígido e menos sujeito a sofrer fraturas, principalmente na velhice, quando a chance de quedas e traumas nos ossos é maior. E a vitamina D - que depende da exposição solar para ajudar na saúde óssea - deve estar em níveis adequados no organismo, pois ajuda na absorção do cálcio pelo organismo.

No adulto, é recomendado de 800 a 1.000 miligramas de cálcio por dia, que pode vir, principalmente, de uma alimentação rica em laticínios, tais como leite (desnatado ou integral), iogurte, coalhada, ricota e queijos. Em um copo de leite ou iogurte, há 300 mg de cálcio.

Feijão, tofu, semente de gergelim e sardinha em lata são outras opções para ingerir o mineral essencial aos ossos. As folhas verde-escuras entram na lista, sendo a couve mineira e o brócolis as melhores fontes. Porém esses outros alimentos possuem menos cálcio aproveitável do que os laticínios, portanto, fica difícil de atingir a dose diária necessária se o leite e derivados não estiverem presentes na dieta.

Veganos e pessoas com intolerância à lactose ou alérgicos ao leite precisam fazer o aporte por meio de suplementos, entretanto, sempre com orientação médica. Lembre-se de que o endocrinologista é quem está capacitado para dar suporte a esses pacientes.

**Dra. Marise Lazaretti Castro é endocrinologista e professora adjunta da Escola Paulista de Medicina - Unifesp*

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.