

0,4-4,0  $\mu\text{UI/ml}$ ). Hipotireoidismo subclínico (HS) foi definido por TSH  $> 4,0 \mu\text{UI/ml}$   $< 10,0 \mu\text{UI/ml}$ ; e T4 livre normal (0,8-19, ng/dl). Após a exclusão dos pacientes em uso de L-T4 e de outros 17 que utilizavam amiodarona, ou haviam realizados exames contrastados nos seis meses antecedentes à avaliação, a correlação entre função tireoidiana e desfechos primários foi conduzida. Na análise do grupo geral não se detectou nenhuma correlação entre os desfechos estudados e a função tireoidiana. Ao realizar-se análise estratificada por dois subgrupos de faixa etária (grupo 1: 65 < 85 anos e grupo 2:  $\geq 85$  anos), foi evidenciado que pacientes do grupo 1 ( $n = 85$ ) tinham piores escores de KATZ na presença de HS ( $2,6 \pm 6,0$  vs.  $0,8 \pm 1,1$  nos eutireoidianos;  $p = 0,02$ ) e que níveis de TSH se correlacionavam positivamente com pontuações nesse mesmo escore ( $r = 0,370$ ;  $p < 0,01$ ), bem como no de HAK ( $r = 0,423$ ;  $p = 0,023$ ), sugerindo impacto negativo do HS na funcionalidade dessa população. Porém, ao avaliar os indivíduos do grupo 2, os resultados foram inversos, com piores escores de capacidade e dependência nos idosos, no “eutireoidismo” em relação ao HS, sendo significativa para KATZ ( $0,556 \pm 0,7$  vs.  $1,2 \pm 1,4$  nos eutireoidianos). Nesse subgrupo, também ocorreram correlações negativas com TSH sérico, tanto para KATZ quanto HAK ( $r = -0,315$ ;  $p = 0,02$  e  $r = -0,250$ ;  $p = 0,08$ ; respectivamente). O escore de Lawton correlacionou-se positivamente com TSH nos idosos com mais de 85 anos ( $r = 0,423$ ;  $p = 0,02$ ). **Conclusão:** HS associou-se com menor funcionalidade em pacientes com  $> 65$ , porém  $< 85$  anos de idade. Nos pacientes com  $\geq 85$  anos, TSH sérico  $> 4,0 < 10,0$  associou-se com melhor funcionalidade que níveis de TSH na faixa de referência para a população geral.

#### P4 EFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DE MEIA AMPOLA (0,45 MG) DE TSH RECOMBINANTE HUMANO POR DOIS DIAS CONSECUTIVOS EM ESTIMULAR O TSH E A TIREOGLOBULINA EM PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE

Elaine Oliveira Dias<sup>1</sup>, Lia Monte<sup>1</sup>, Eduardo Tomimori<sup>1</sup>, Meyer Knobel<sup>1</sup>, Rosalinda Camargo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Tireoide da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

**Introdução:** O TSH recombinante humano (rhTSH) é frequentemente usado para avaliar os pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) tratados com tireoidectomia total e dose ablativa de I<sup>131</sup>. É utilizado também quando a tireoglobulina basal (b-TG) é inferior ao limite da sensibilidade do ensaio. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da administração de 0,45 mg de rhTSH por dois dias consecutivos em estimular o TSH e a tireoglobulina (rhTSH-TG) após 72 horas da administração dele, em pacientes submetidos a tireoidectomia total por CDT. **Métodos:** Foram avaliados 56 pacientes adultos (46 mulheres e 8 homens) em seguimento por CDT na Unidade de Tireoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, após administração de 0,45 mg de rhTSH por dois dias consecutivos. Foram realizadas a dosagem de tireoglobulina (TG) sérica basal, TSH e anticorpo antiTG, antes da administração do rhTSH. O TSH foi dosado 24 horas após a segunda dose do rhTSH e a TG 72 horas após a segunda dose do rhTSH. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com as concentrações séricas da TG, em uso de levotiroxina: grupo A constituído por 48 pacientes com TG basal indetectável ( $< 1 \text{ ng/ml}$ ) e o grupo B constituído por seis pacientes com valores basais de TG  $> 1 \text{ ng/ml}$ . **Resultados:** O TSH se elevou para valores maiores que 35 mU/ml em todos os pacientes, após a administração do rhTSH. A média do TSH basal foi de 0,33 ng/ml e a média do TSH estimulado foi de 112,2 mU/ml (intervalo 35,8-546,1 mU/ml). No grupo A, os valores da TG permaneceram indetectáveis ( $< 1 \text{ ng/ml}$ ) em 33 pacientes (68,75%) e aumentou para uma média de 3,55 ng/ml em 15 pacientes (31,35%), após a administração do rhTSH. No grupo B, os valores da TG aumentaram em todos os seis pacientes, de uma média de 8,46 ng/ml para uma média de 26,03 ng/ml. Não foram observados efeitos adversos importantes após a administração de rhTSH. **Conclusão:** Concluímos que duas

doses de 0,45 mg de rhTSH são eficazes e seguras para estimular o TSH e, em 15 pacientes (31,35%), a TG passou de indetectável ( $< 1 \text{ ng/ml}$ ) para detectável, após a administração de rhTSH. **Referências:** J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1433-41. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):76-81.

#### P5 IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA NA AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM HIPERTIREOIDISMO SUBCLÍNICO ENDÓGENO

Ana Carolina de Campos Godi<sup>1</sup>, Mariane Mariano Oliveira<sup>1</sup>, José Augusto Sgarbi<sup>1</sup>, Heloísa Cerqueira Cesar Esteves Villar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP

**Introdução:** O hipertireoidismo subclínico (HSC) tem sido associado com aumento da frequência cardíaca de repouso, batimentos atriais e ventriculares ectópicos, taquiarritmias supraventriculares e com maior risco de fibrilação atrial (FA) em idosos. A presença de arritmia cardíaca significativa pode determinar a indicação de tratamento do HSC, mas há escassos estudos sobre a utilização da monitorização eletrocardiográfica em 24 horas (Holter-ECG) na avaliação do risco cardiovascular de pacientes com HSC. **Objetivo:** Avaliar o papel da monitorização eletrocardiográfica na investigação do risco cardiovascular de pacientes com HSC endógeno. **Métodos:** Eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações e monitorização cardíaca de 24 horas (Holter-ECG, Oxford Medical Ltd, Abingdon, Oxon, UK) foram realizados em 77 pacientes consecutivos com HSC endógeno persistente (TSH  $< 0,45 \text{ mU/l}$ , T4 livre e T3 normais) por pelo menos seis meses. **Resultados:** O traçado eletrocardiográfico basal foi considerado normal em todos os pacientes, exceto em um com FA. Ao Holter-ECG, 85% dos pacientes apresentaram alguma alteração do ritmo cardíaco. Extrassístoles ventriculares (EV) foram encontradas em 52 (67,5%) pacientes, sendo classificadas como esporádicas ( $< 200$  batimentos/24-h) em 39, leves (201 batimentos até 3% do total de batimentos/24-h) em 9, moderadas (3% até 10% do total batimentos/24-h) em 3 e grave (10% até 30% do total batimentos/24-h) em 1 paciente. Dentre os pacientes com EV, oito apresentaram EV pareadas e nove tinham bigeminismo. Episódios de taquicardia ventricular foram encontrados em dois pacientes. Extrassístoles supraventriculares (ESV) ocorreram em 65 (84,4%) pacientes (esporádicas em 53; leves em 10 e moderada em 1), sendo em 25 pacientes extrassístoles pareadas. Taquicardia supraventricular foi detectada em 31 pacientes, enquanto FA em apenas 1 paciente. As alterações do ritmo cardíaco foram um achado ao Holter-ECG em pacientes assintomáticos com HSC endógeno, e em 40,3% deles, as alterações encontradas foram consideradas graves e ou significativas e associadas com aumento do risco cardiovascular. **Conclusão:** Alterações do ritmo cardíaco são achados frequentes em pacientes assintomáticos com HSC endógeno. Os resultados demonstram a importância da monitorização eletrocardiográfica em 24 horas na avaliação de rotina do risco cardiovascular de pacientes com HSC endógeno.

#### P6 AUMENTO DA EXPRESSÃO DO INIBIDOR TECIDUAL DAS METALOPROTEINASES (TIMP-1) ESTÁ ASSOCIADO COM BAIXA AGRESSIVIDADE TUMORAL DO CARCINOMA PAPILAR DE TIREOIDE

Mírian Romitti<sup>1</sup>, Lucieli Ceolin<sup>1</sup>, Carla Vaz Ferreira<sup>1</sup>, Silvana Cavalcante Maia<sup>1</sup>, Simone Magagnin Wajner<sup>1</sup>, Luise Meurer<sup>2</sup>, Beatriz Assis Brasil<sup>2</sup>, Ana Luiza Maia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Seção de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). <sup>2</sup> Serviço de Patologia, HCPA, UFRGS

**Introdução:** As metaloproteinases de matriz (MMPs) constituem um grupo de enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular e das membranas basais. Estudos recentes demonstram que indução na expressão dessas enzimas, bem como alterações na

expressão dos inibidores teciduais das MMPs (TIMP-1 e TIMP-2), são observadas em diversas neoplasias e podem apresentar um papel determinante na apresentação clínica da doença. **Objetivo:** Avaliar a expressão da MMP-9 e do TIMP-1 no CPT e correlacionar com parâmetros clínicos. **Métodos:** Tecido tumoral e tireoidiano normal parafinado foram coletados de 54 pacientes com carcinoma papilar de tireoide (CPT) para a avaliação imunistoquímica da expressão da MMP-9 e do TIMP-1. A expressão proteica foi analisada utilizando-se o programa de análise de imagens Image-Pro Plus e os dados expressos de acordo com a densidade óptica integrada (DOI). A análise da mutação BRAFV600E foi realizada a partir de DNA extraído do tecido tumoral parafinado e avaliada mediante sequenciamento direto. Os dados clínicos foram revisados retrospectivamente em prontuário. **Resultados:** A idade média ao diagnóstico dos 54 pacientes incluídos foi de  $43,8 \pm 15,5$  anos e 77,5% eram do sexo feminino. O CPT clássico foi observado em 63,4%, variante folicular em 28,2% e outras variantes em 4,2%. Invasão extratireoidiana, metástases locais e a distância estavam presentes ao diagnóstico em 44%, 60,3% e 8,5% dos casos, respectivamente. A mutação BRAFV600E foi identificada em 21% da amostra. Aumento na expressão da MMP-9 foi observado em 88% das amostras de CPT [ $133,4$  (80,10-181,55) vs.  $31,79$  (22,61-35,46),  $p < 0,001$ ]. Não observamos associação entre a expressão da MMP-9 e idade ao diagnóstico, tamanho tumoral, presença de metástases locais ou a distância ( $p > 0,05$ ). A expressão do TIMP-1 também se encontrou aumentada na maioria das amostras (98% de CPT avaliadas [ $148,21$  (96,76-231,12) vs.  $20,59$  (19,51-29,42);  $p < 0,001$ ]). De modo interessante, os níveis do TIMP-1 apresentaram correlação positiva com a idade ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,024$ ) e presença de tumores  $< 1,0$  cm ( $p = 0,013$ ). Não foram observadas associações significativas entre os níveis da MMP-9 ou TIMP-1 e presença da mutação BRAFV600E. **Conclusão:** A indução da MMP-9 e do TIMP-1 indicam um possível papel da sinalização das MMPs na patogênese do CPT. Adicionalmente, a associação de níveis elevados do TIMP-1 com tumores de pequeno diâmetro e início tardio pode sugerir um potencial papel dessa molécula como marcador de baixa agressividade tumoral no CPT. FIPE-HCPA; CNPq; FAPERGS.

#### P7 SINGLE-CHAIN VARIABLE FRAGMENT (SCFV) MAY HELP TO CHARACTERIZE THYROID LESIONS

Elaine Cristina Morari<sup>1</sup>, Carolina F. Reis<sup>1</sup>, Ana Paula C. dos Santos<sup>1</sup>, Lucas Leite Cunha<sup>1</sup>, Marjory Alana Marcello<sup>1</sup>, José Vassallo<sup>1</sup>, Fernando Augusto Soares<sup>1</sup>, Laura Sterian Ward<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP

**Introduction:** There is an urgent need for new tools able to increase accuracy of thyroid cancer diagnosis. Our aim was to select a scFv fragment among an antibody combinatorial library through phage display technology for diagnostic purpose and outcome prediction. **Materials and methods:** A library of monoclonal scFv fragments was constructed using total RNA from peripheral blood of 25 patients with differentiated thyroid carcinoma. This scFv library was selected using the methods Biopanning and Rapid Analysis of Selective Interactive Ligands (BRASIL) against thyroid tumor cells, with the goal of finding ligands to specific tumor cell surface. The clone scFv-C3 showed better reactivity for the tumor protein. We analyzed immunohistochemistry reactivity of scFv-C3 in 139 thyroid carcinomas and 111 noncancerous cases including 13 normal; 46 hyperplasia; and 52 follicular adenoma (FA) tissues. There were 39 follicular carcinomas (FC) and 248 papillary carcinomas including 65 classic (CPTC), 3 tall cell variants (TCPTC) and 32 follicular variants (FVPTC). Immunohistochemical expression of scFv-C3 immunostaining was quantified using the quantitative analysis method (ACIS-III). All patients were submitted to a similar management protocol and followed-up for  $53,8 \pm 41$  months (median 12 a 298 months). According to their serum Tg levels and other evidences of recurrence/metastasis, 76 patients were classified as free-of-disease and 16 patients as bad outcome. **Results:** scFv-C3 distinguished benign from malignant thyroid tissues ( $p < 0,0001$ ; sensitivity = 81%; specificity = 75%; positive and negative predictive values of 80% and 76%). ScFv-C3 also differentiated FC from FA ( $p < 0,001$ );

FVPTC from FA ( $p < 0,001$ ); FVPTC from hyperplasia ( $p < 0,001$ ); CPTC from FA ( $p < 0,0001$ ). ScFv-C3 expression was higher in patients with tumours  $> 4$  cm in diameter than in patients with tumours  $\leq 4$  cm ( $p = 0,027$ ). However scFv-C3 immunohistochemical expression was not associated with other clinical or pathological feature of aggressiveness or outcome. **Conclusion:** We suggest that scFv-C3 expression may help differentiate follicular patterned thyroid lesions and may help to characterize patients' risk but is not a reliable marker of thyroid cancer patients' prognostic. FAPESP, CAPES.

#### P8 POSSÍVEL PARTICIPAÇÃO DOS GLICOSAMINOGLICANOS E PROTEOGLICANOS NA MODULAÇÃO DO COMPORTAMENTO DO CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDE

Valquíria Pereira de Medeiros<sup>1</sup>, Maria Cecília Zoréi Meneghetti<sup>1</sup>, Alina Mendes<sup>1</sup>, Elsa Yoko Kobayashi<sup>1</sup>, Lyvia Ferreira Ebner<sup>1</sup>, Magnus R. Dias da Silva<sup>1,2</sup>, Helena Boncini Nader<sup>1</sup>, Rui Monteiro de Barros Maciel<sup>2</sup>, Joao Roberto Maciel Martins<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, Disciplina de Biologia Molecular. <sup>2</sup> Departamento de Medicina, Disciplina de Endocrinologia e Metabolismo, Laboratório de Endocrinologia Translacional, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), São Paulo, Brasil

**Introdução:** O carcinoma medular de tireoide (CMT) pode ocorrer de forma esporádica ou associado a neoplasia endócrina múltipla familiar tipo 2A e 2B (MEN 2A e 2B). Na síndrome familiar, várias mutações autossômicas dominantes acometendo o gene RET têm sido diretamente implicadas na sua patogênese. O tratamento para o CMT ainda é um grande desafio para a medicina. Na prática clínica, nota-se que, dentro de uma mesma família portadora de uma certa mutação, comportamentos diferentes podem ser observados, sugerindo que, além do evento genético, o microambiente (estroma tumoral) poderia estar envolvido na modulação do desenvolvimento e progressão tumoral. Entre esses componentes, glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos (PGs) desempenham um papel crucial na carcinogênese, influenciando o crescimento tumoral, a progressão, agressividade e capacidade de metástase de um grande número de tumores. **Objetivo:** Avaliar o envolvimento de PGs/GAGs em CMT, comparando a sua expressão em células TT de carcinoma medular da tireoide e fragmentos de tecidos neoplásicos. **Métodos e resultados:** Células TT (*American Type Culture Collection* – ATCC, Manassas, VA, EUA) cultivadas em meio de cultura DMEM enriquecido com 10% de soro fetal bovino (SEB), a 37 °C, em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>, bem como fragmentos de tecido tumoral que foram retirados do tumor primário de três pacientes portadores de carcinoma medular (1 esporádico e 2 portadores de mutação C634R) e transferidos para placas de cultura contendo DMEN estéril, foram analisados quanto ao seu conteúdo de GAGs utilizando-se marcação metabólica com sulfato radioativo e eletroforese em gel de agarose 0,5% em tampão PDA 0,05M pH 9,0. O perfil eletroforético dos GAGs secretados para o meio de cultura ou retidos no extrato celular de células TT em cultura apresentam duas bandas principais que correspondem ao condroitin sulfato (CS) e heparan sulfato (HS). Tanto no extrato celular como no meio de cultura houve predominância do HS (extrato = 128.000 cpm/mg proteína; meio = 80.300 cpm/mg proteína), representando cerca de 60% do GAG sintetizado. No que diz respeito aos GAGs sintetizados pelos três carcinomas medulares estudados, observamos um dado completamente diferente, havendo predominância do CS (extrato = 86%; meio = 82%). Análise da expressão de PGs por Western blotting para células TT e imunofluorescência para dois fragmentos de CMT esporádico e quatro de CMT C634R mostrou que as células TT expressaram decorin, biglicam, sindecam-3 e não expressaram versican, ao passo que os tecidos tumorais expressaram sindecam-3 e versican. **Conclusão:** O presente estudo mostrou pela primeira vez o comportamento dos PGs e GAGs no CMT. Esse novo conhecimento pode trazer impacto sobre o manejo dessa doença, quer para o acompanhamento do paciente após a cirurgia, quer para o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas, uma vez que a síntese/degradação dos GAGs presentes localmente podem participar da modulação do comportamento desses tumores. CAPES, CNPq e FAPESP.