



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Ana Carolina da Cunha Afonso

Influência do Ambiente Familiar nos Primeiros Anos de Vida na  
Vulnerabilidade para o Aparecimento de Adenomas da Hipófise

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Carolina da Cunha Afonso  
Influência do Ambiente Familiar nos Primeiros Anos de Vida na  
Vulnerabilidade para o Aparecimento de Adenomas da Hipófise

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Endocrinologia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Prof. Doutor Davide Maurício da Costa Carvalho**

Revista: Acta Médica Portuguesa

Abril, 2011

**FMUP**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

Eu, Ana Carolina da Cunha Afonso abaixo assinado, nº mecanográfico 050801114, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura:



**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**  
**2010/2011**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

**Nome:** Ana Carolina da Cunha Afonso

**Endereço electrónico:** accafonso@gmail.com

**Telefone ou Telemóvel:** 917907234

**Número do Bilhete de Identidade:** 11997286

**Título da Dissertação**

Influência do Ambiente Familiar nos Primeiros Anos de Vida na Vulnerabilidade para o Aparecimento de Adenomas da Hipófise

**Orientador:**

Professor Doutor Davide Maurício da Costa Carvalho

**Ano de conclusão:** 2011

**Designação da área do projecto:**

Endocrinologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura:



Influência do Ambiente Familiar nos Primeiros Anos de Vida na Vulnerabilidade  
para o Aparecimento de Adenomas da Hipófise

Influence of the Family Environment during the Early Years in Life in the  
Vulnerability to the Development of Pituitary Adenomas

C. Afonso

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

R. Feliciano de Castilho, 190

4150-311 Porto, Portugal

# Influência do Ambiente Familiar nos Primeiros Anos de Vida na Vulnerabilidade para o Aparecimento de Adenomas da Hipófise

## Resumo

**Introdução:** Os Prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais comuns. Vários autores propuseram a existência de uma relação entre o desenvolvimento de adenomas hipofisários e a vivência de experiências psicologicamente significativas, particularmente eventos traumáticos. Esta associação encontra-se especialmente bem estabelecida para a doença de Cushing. No que diz respeito aos prolactinomas, observa-se uma situação semelhante, tendo sido proposto que a prolactina actue como hormona alternativa ao cortisol na resposta ao *stress*, em particular nos doentes que desenvolveram estratégias de *coping* passivas. O presente estudo pretende estudar a influência de experiências traumáticas vividas até aos dez anos de idade na susceptibilidade para o desenvolvimento de prolactinomas mais tarde na vida. **Métodos:** Comparou-se um grupo de 33 doentes com o diagnóstico de prolactinoma e doentes da mesma idade e do mesmo género com adenomas não funcionantes (n=33) e doença de Cushing (n=33). Estudou-se a diferença entre os doentes com prolactinomas e os restantes dois subtipos de adenomas, no que diz respeito à ausência de pai antes dos dez anos de idade, assim como à convivência com um pai alcoólico ou violento durante este mesmo período. **Resultados:** Observou-se uma maior frequência de experiências traumáticas durante a infância, especificamente de convivência com um pai alcoólico, nos doentes com prolactinomas (33,3%) comparativamente com as restantes neoplasias hipofisárias (9,8%,  $p<0,05$ ). Contrariamente à hipótese colocada, os doentes com doença de Cushing relataram mais frequentemente a ausência de pai durante a infância (25,9% vs prolactinomas 6,1% vs adenomas não funcionantes 8,3%,  $p<0,05$ ). Este resultado está de acordo com as observações de estudos anteriores, que concluíram existir uma relação entre eventos traumáticos e o desenvolvimento

deste tipo de neoplasias. **Discussão e Conclusões:** As experiências traumáticas vividas durante a infância parecem efectivamente aumentar a susceptibilidade para o aparecimento de prolactinomas, nomeadamente nos doentes que conviveram com um pai alcoólico. Pelo contrário, a ausência de pai nos primeiros anos de vida parece favorecer o desenvolvimento de doença de Cushing, tal como descrito em estudos anteriores. A prolactina aparece então como hormona alternativa ao cortisol na resposta ao *stress*. A vivência de experiências traumáticas durante a infância poderá interferir com os processos epigenéticos de inactivação de genes supressores tumorais que promovem a génese dos adenomas hipofisários, e assim aumentar a incidência destas neoplasias nestes doentes.

#### **Palavras-chave**

Prolactinoma, Pituitary neoplasms, Psychological stress.

## Influence of the Family Environment during the Early Years in Life in the Vulnerability to the Development of Pituitary Adenomas

#### **Abstract**

**Introduction:** Prolactinomas are the most common pituitary adenomas. Several authors hypothesized that there is an association between the development of pituitary adenomas and psychologically significant experiences, especially traumatic ones. This is particularly well-established for Cushing's disease. When it comes to prolactinomas, a similar situation is observed, and it was suggested that prolactin acts as an alternative to cortisol in the response to stress, especially in patients who present with passive coping strategies. In this study, we looked at the influence of traumatic experiences before the age of ten on the susceptibility to the

development of prolactinomas later in life. **Methods:** We compared a group of 33 patients with the diagnosis of prolactinoma to patients of the same age and sex with non-functioning pituitary adenomas (n=33) and Cushing's disease (n=33). We studied the difference between the patients with prolactinomas and the two other subtypes of pituitary adenomas in relation to the absence of a father before the age of ten, as well as to the presence of an alcoholic or violent father during the same period. **Results:** We observed a higher frequency of traumatic childhood experiences, especially the presence of an alcoholic father, in patients with prolactinomas (33,3%) when compared to the other adenomas (9,8%,  $p<0,05$ ). The absence of the father during the early years of life apparently favors the development of Cushing's disease (25,9% vs prolactinomas 6,1%, vs non-functional adenomas 8,3%,  $p<0,05$ ). **Discussion and Conclusion:** Contrary to what we expected, patients with Cushing's disease were the ones who reported not living with their father during childhood the most. This result is similar to that found in previous studies, which concluded that there also is an association between traumatic events and the development of these neoplasms. We concluded that traumatic experiences during childhood seem to increase the susceptibility to the development of prolactinomas later in life, especially in patients who lived with an alcoholic father. Prolactin appears therefore as an alternative hormone to cortisol in the response to stressful events. Experiencing traumatic situations during childhood may interfere with the epigenetic processes which silence tumor suppressor genes and promote the development of pituitary adenomas, thus increasing the incidence of these tumors in such patients.

### **Keywords**

Prolactinoma, Pituitary neoplasms, Psychological stress.

## Introdução

Os prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais comuns, representando cerca de 40% de todos os tumores hipofisários. Apresentam-se habitualmente com infertilidade e disfunção gonadal e sexual em ambos os géneros. No género feminino, são igualmente causa de galactorreia e amenorreia, fato que contribui para o diagnóstico em idade mais precoce, assim como para o maior número de casos diagnosticados nas mulheres. Do mesmo modo, os macroprolactinomas - tumores com diâmetro superior a 10 mm - são diagnosticados mais frequentemente nos homens. Dada a menor exuberância da sintomatologia inicial, a neoplasia será diagnosticada mais tardiamente, quando ocorrem sintomas decorrentes da expansão do tumor e compressão de estruturas adjacentes [1]. Foi igualmente sugerido que estas neoplasias apresentam um crescimento mais rápido no género masculino do que no género feminino [2].

A secreção de prolactina encontra-se fisiologicamente aumentada durante o final da gravidez e a amamentação, momentos em que existe galactorreia e amenorreia decorrente desta hipersecreção. Para além destas situações, observou-se um aumento moderado da sua secreção em situações como a pseudogravidez. A galactorreia psicogénica define-se como galactorreia espontânea e auto-limitada que ocorre após um evento significativo na vida do doente, e enquadra-se neste mesmo contexto. [3]

Sonino e colaboradores [4] observaram a existência de uma relação positiva entre eventos significativos durante a vida e o desenvolvimento de hiperprolactinemia. Tais acontecimentos tinham porém carácter tanto positivo como negativo, e a diferença não parecia residir nesta distinção, mas sim na reação da pessoa ao evento, isto é, na estratégia de *coping* que esta adota. A hiperprolactinemia revelava-se mais provável nos casos em que o doente adotava estratégias passivas de *coping*, em oposição ao *coping* activo. Deste modo, a produção hormonal nestas duas formas de resposta ao *stress* revela-se distinta, com favorecimento da secreção de cortisol,

a hormona mais frequentemente associada ao *stress*, nos casos de *coping* activo e de prolactina nas situações de *coping* passivo [5]. Assim, a prolactina surge como hormona alternativa à hipersecreção clássica de cortisol em resposta a situações específicas de stress. Foi igualmente descrita uma associação entre hiperprolactinemia e alterações do foro psiquiátrico - especialmente depressão major - que responde com redução dos níveis de prolactina quando se efectua tratamento com bromocriptina. [6,7]

Vários autores relataram uma relação entre a ocorrência de eventos traumáticos, tais como a perda de um familiar ou um divórcio, e o aparecimento de adenomas hipofisários. Esta associação encontra-se especialmente bem estabelecida para a doença de Cushing [8], em particular se o evento traumático e o diagnóstico da neoplasia hipofisária forem cronologicamente próximos, ocorrendo sensivelmente durante o mesmo ano. Dispõe-se de menos dados acerca do papel de eventos traumáticos ocorridos durante a infância enquanto condicionantes de aumento do risco para o desenvolvimento de prolactinomas ou outros adenomas da hipófise a longo prazo, na idade adulta.

No que diz respeito aos prolactinomas, Sobrinho LG [9] propôs a existência de uma relação entre a secreção de prolactina e o *stress* psicológico, em que se verificaria um aumento da secreção desta hormona em resposta a eventos psicologicamente traumáticos. Tal ocorreria tanto como reacção a uma situação de *stress* agudo, como de forma crónica, neste último caso associado a deficientes estratégias de *coping* ao longo da vida, observação que vai ao encontro do relatado por Sonino e colaboradores [4]. O autor descreve igualmente a influência de eventos traumáticos pontuais, associados a sentimentos de perda ou abandono, como causa de um posterior aumento dos níveis de prolactina ou do desenvolvimento de um prolactinoma. Um evento traumático descrito com frequência é a ausência de pai durante a infância [4], e foi associado a hiperprolactinemia em vários estudos [10]. Neste exemplo, a secreção aumentada

de prolactina refletirá uma tentativa de adoção de uma atitude parental pela parte do filho [3]. Propôs-se que esta elevação ocorra igualmente em situações nas quais a figura parental não desempenha o seu papel conforme seria esperado pela criança, por se encontrar ausente ou evidenciar comportamentos de violência ou alcoolismo. A hiperprolactinemia consequente a essa vivência representaria uma forma de colmatar esse déficit [5]. A propósito destas observações, foi proposta a hipótese da *maternal subroutine* [3], em que a prolactina seria o mediador de um processo biológico dedicado ao cuidado e atenção para com os mais novos. Esta permitiria, por exemplo, incrementar a eficiência metabólica da mãe através dos seus efeitos anabólicos, para além de permitir a amamentação. Para além disso, a prolactina foi associada à promoção de atitudes parentais. Este fenómeno processar-se-ia em coordenação com outros sistemas, nomeadamente hormonas gastrintestinais, oxitocina e sistema nervoso parasimpático.

Do mesmo modo, foi observado que crianças com secreção aumentada de prolactina (valor sérico superior a 25 ng/mL) apresentavam um desempenho considerado anormal em testes de desenvolvimento, especialmente na área afetiva [11]. Para além disso, quando submetidos a questionários para avaliação da qualidade de vida, os doentes com hiperprolactinemia pontuavam abaixo da média em áreas como o funcionamento social e emocional e a saúde mental [12]. Estes dados podem ser interpretados de duas formas distintas. Por um lado, a hiperprolactinemia poderia ser a causa do desempenho deficiente destas crianças. Em alternativa, ambos os fatores poderiam ser consequência de um terceiro fator cronologicamente anterior. Assim, um evento traumático ocorrido durante o início da infância levaria simultaneamente a dificuldades de desenvolvimento e a hipersecreção de prolactina.

Após um factor de *stress*, os níveis de prolactina elevam-se rapidamente, em geral durante a primeira hora após o evento agudo, atingindo valores superiores nas mulheres do que nos

homens. Para além disso, este aumento é condicionado por características próprias do doente, nomeadamente os seus antecedentes psiquiátricos ou experiências anteriores, que levariam a estratégias de *coping* passivo e facilitariam esta resposta. [11]

No que diz respeito à patogénese dos prolactinomas, o mecanismo não se encontra completamente esclarecido. A activação de oncogenes não parece desempenhar um papel significativo, sendo a inactivação de genes supressores tumorais o mecanismo mais provavelmente envolvido. Propôs-se que fenómenos epigenéticos sejam os principais responsáveis por este processo, através da metilação da região promotora destes genes e o seu consequente silenciamento. No caso dos adenomas hipofisários, os principais genes supressores tumorais envolvidos são o *p16* e o *Rb1*, sendo a sua inactivação mutuamente exclusiva, isto é, numa determinada neoplasia unicamente um dos dois se encontrará silenciado. A metilação da região promotora do gene *p16* ocorre na fase inicial do desenvolvimento dos tumores hipofisários, sendo uma das alterações mais precoces. Outro gene potencialmente silenciado da mesma forma e implicado na oncogénese dos adenomas hipofisários são o *Death Associated Protein Kinase – DAPK*, sendo relacionado de forma mais significativa com o crescimento tumoral, e não com a iniciação do processo neoplásico. [2,13]

Outros estudos demonstraram que os processos epigenéticos – acetilação das histonas e metilação de promotores - podem ser modelados por estímulos externos, tais como eventos traumáticos ocorridos durante a infância. Estes eventos condicionam alterações na expressão de determinados genes e possivelmente uma susceptibilidade alterada ao desenvolvimento de neoplasias. Esta relação encontra-se demonstrada nas situações em que o *stress* nos primeiros anos de vida aumenta a susceptibilidade para o desenvolvimento de patologias psiquiátricas, nomeadamente de depressão e ansiedade, com hipersecreção crónica de glicocorticóides, assim como sensibilidade aumentada do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal a estímulos

desencadeadores de *stress*. Nestes doentes, a exposição a situações de *stress* prolongado parece conduzir à hipometilação do gene da vasopressina, com consequente hiperprodução desta hormona que, juntamente com a CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*), aumentam a secreção de ACTH pela hipófise. Simultaneamente, a expressão de receptores dos glicocorticóides na hipófise encontra-se reduzida, pelo que o *feedback* negativo exercido pelos glicocorticóides sistémicos é menos significativo, facilitando assim a sua hipersecreção. [14,15]

O presente estudo pretende estudar a influência de eventos traumáticos na infância na suscetibilidade para o aparecimento de tumores da hipófise. Definiu-se “evento traumático na infância” como uma situação concreta vivida até aos dez anos de idade que cursa com efeitos negativos a nível psicológico. Foram consideradas especificamente experiências prolongadas que afetassem o quotidiano do doente durante este período, nomeadamente a ausência de pai ou hábitos alcoólicos ou de violência dos mesmos.

### **População e Métodos**

Foram consultados os processos clínicos de doentes do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João com o diagnóstico de prolactinoma, adenoma não funcionante ou doença de Cushing. Para cada doente com o diagnóstico de prolactinoma, foram selecionados dois doentes dentro da mesma faixa etária e sempre que possível do mesmo género, um com um adenoma não funcionante e o segundo com doença de Cushing resultante de adenoma produtor de ACTH.

Definiu-se prolactinoma como a visualização de massa hipofisária em exames de imagem cerebral, associada à presença de sintomas compatíveis com hiperprolactinemia,

nomeadamente disfunção gonadal e diminuição da libido em ambos os géneros, amenorreia e galactorreia nas mulheres, confirmação laboratorial de prolactina superior a 100 ng/mL e resposta à terapêutica farmacológica com agonistas dopaminérgicos ou, no caso de ter sido realizada ressecção cirúrgica da lesão, a respectiva confirmação histológica. De forma semelhante, o diagnóstico de doença de Cushing foi considerado nos doentes com características clínicas de hipercortisolismo, cortisol livre urinário elevado, não supressão do cortisol após baixa dose de dexametasona (2 mg/dia durante 48 horas), ACTH normal ou elevada, supressão do cortisol no teste de alta dose de dexametasona (8 mg/dia durante 48 horas), e cateterismo bilateral do seio petroso inferior com determinação de um gradiente central periférico da ACTH basal superior a dois e após administração de hCRH superior a três, ou lesão hipofisária em exames de imagem cerebral e diagnóstico histológico. Relativamente aos doentes com adenomas não funcionantes, o diagnóstico foi definido como a presença de uma massa hipofisária, associada a sintomas unicamente resultantes do efeito de massa exercido pela neoplasia, confirmação laboratorial da ausência de hipersecreção hormonal e confirmação histológica na peça cirúrgica.

A partir dos processos clínicos dos doentes considerados, recolheu-se informação acerca das características da neoplasia que apresentavam, nomeadamente o seu tipo histológico e dimensões (microadenoma ou macroadenoma). Registaram-se igualmente dados acerca do ambiente familiar do doente até aos dez anos de idade, conforme relatado pelo próprio através de questionário preenchido no momento da consulta ou contacto telefónico pessoal. Conforme descrito no quadro I, as informações recolhidas consistiam na convivência com um pai alcoólico ou violento ou na ausência de pai durante este período. Aqueles para os quais não se conseguiu a obtenção destes dados foram, sempre que possível, substituídos por doentes do mesmo género e da mesma faixa etária, com o mesmo diagnóstico.

Comparou-se a ocorrência de eventos traumáticos específicos (pai ausente, alcoólico ou violento) entre os doentes com o diagnóstico de prolactinoma e aqueles com adenomas hipofisários não funcionantes ou doença de Cushing. Os dados foram analisados com auxílio do software SPSS® versão 14.0. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de São João.

## **Resultados**

### Caracterização da amostra [Quadro II]

Foram consultados os processos clínicos de 33 doentes com prolactinomas, assim como de 33 doentes do mesmo género e dentro da mesma faixa etária, tanto com adenomas hipofisários não funcionantes como com doença de Cushing, prefazendo assim um total de 99 doentes. Os três subgrupos de doentes, correspondendo cada um a um subtipo histológico de adenoma da hipófise, são semelhantes relativamente à idade e ao género ( $p>0,05$ ).

Após recolha dos dados, incluindo várias tentativas de contacto telefónico, não foi possível obter informação acerca do ambiente familiar de 15 doentes, nove dos quais com adenomas não funcionantes e seis com doença de Cushing.

Os doentes considerados têm idades compreendidas entre os 20 e os 75 anos, com idade média de 76,71 anos.

Da totalidade dos doentes, 40 tinham microadenomas e 30 tinham macroadenomas.

## Resultados

Entre os doentes com prolactinomas, 6,1% relataram a ausência de pai durante a infância, 33,3% a presença de pai alcoólico e 18,2% a de pai violento [Quadro II]. Em contrapartida, os doentes que apresentavam adenomas não funcionantes ou doença de Cushing tinham um pai ausente durante a infância em 17,6% dos casos, 9,8% tinham pai alcoólico e 7,8% tinham pai violento. Considerando estes dois subtipos de adenomas individualmente, 25,9% dos doentes com doença de Cushing relataram a ausência de pai, 11,1% a convivência com pai alcoólico e 11,1% com pai violento. Os doentes com adenomas não funcionantes não viveram com o pai em 8,3% dos casos, 8,3% teve pai alcoólico e 4,2% pai violento.

Observou-se uma diferença com significado estatístico ( $p < 0,05$ ) relativamente à convivência com um pai alcoólico entre os doentes com prolactinomas e aqueles outros adenomas hipofisários, assim como entre os doentes com prolactinomas e cada um dos subtipos histológicos considerados individualmente. Para além disso, a diferença entre a frequência de pai ausente nos doentes com o diagnóstico de prolactinomas é significativamente inferior à dos doentes com doença de Cushing. As restantes associações estudadas não são estatisticamente significativas.

## **Discussão e Conclusões**

Vários trabalhos [10] estudaram o papel de eventos traumáticos no desenvolvimento de adenomas hipofisários. Contudo, a maioria destes focava-se em eventos cronologicamente próximos das manifestações da neoplasia, geralmente no ano que precedeu o diagnóstico, e frequentemente pontuais, tais como o falecimento de um familiar ou um divórcio. Em primeiro lugar, os dados apresentados sugerem que esta sequência temporal poderá não ser indispensável, já que eventos ocorridos nos primeiros anos de vida poderão influenciar o

desenvolvimento de um prolactinoma já durante a vida adulta. Para além disso, é possível afirmar que estas situações, de carácter prolongado no tempo, poderão ter um efeito semelhante aos eventos traumáticos pontuais descritos anteriormente. Esta exposição continuada a um factor de *stress* poderá contribuir para uma elevação mais persistente e repetida dos níveis séricos de prolactina, facto que levará mais facilmente ao desenvolvimento de um adenoma com função autónoma.

Na amostra estudada, os doentes com prolactinomas apresentam mais frequentemente antecedentes familiares de pai violento ou alcoólico quando comparados com doentes com outros subtipos de neoplasia hipofisária (adenoma não funcionante ou doença de Cushing), facto que vai ao encontro da hipótese colocada. Esta associação é significativa no que diz respeito à convivência com um pai alcoólico. Assim, constata-se que um ambiente familiar nefasto durante a infância parece efetivamente predispor ao aparecimento de prolactinomas. Conforme proposto por vários autores [4,9], as vivências traumáticas promovem a secreção de prolactina como resposta ao *stress* decorrente destas situações. Esta hiperprodução hormonal poderá persistir, evoluindo para um adenoma com produção autónoma de prolactina.

A diferença observada entre os doentes com prolactinomas e aqueles com outros subtipos de adenomas hipofisários no que diz respeito à presença de um pai violento não foi significativa. Este facto poderá ter sido condicionado pelo método de recolha de informação, já que certos doentes poderão não relatar espontaneamente esta experiência quando inquiridos através de um contacto telefónico pontual.

O facto de os eventos traumáticos considerados ocorrerem em fases precoces da vida poderá igualmente condicionar as estratégias de resposta ao *stress* que o indivíduo desenvolve no futuro, com uma maior propensão à adoção de atitudes passivas e não reactivas. Esta forma de *coping* passivo está comprovadamente associada ao papel da prolactina enquanto hormona

efetora do *stress*, em oposição ao cortisol, hormona classicamente relacionada com o *stress* e associada às estratégias de *coping* activo.

No que diz respeito à ausência de pai durante a infância, esta é significativamente superior nos indivíduos com doença de Cushing quando comparados com aqueles com prolactinomas. Apesar de contradizer a hipótese colocada, esta associação encontra-se em concordância com os estudos publicados que relataram uma associação positiva entre a vivência de experiências traumáticas e a propensão para o desenvolvimento de doença de Cushing. A análise destes dados parece conduzir à conclusão que os indivíduos que não conviveram com o pai durante a infância adotariam estratégias mais activas de *coping*, que levariam a um incremento na produção de ACTH pela hipófise e a uma conseqüente hipersecreção suprarrenal de cortisol enquanto hormona efetora do *stress*.

A patogénese dos adenomas hipofisários parece depender maioritariamente de fenómenos epigenéticos de metilação dos promotores de determinados genes supressores tumorais, processo que conduz à sua inativação. Estes eventos constituem um provável elo de ligação entre as influências genéticas e ambientais na promoção da oncogénese. Deste modo, torna-se possível propor que determinadas vivências significativas possam influenciar estes mecanismos, e assim alterar a expressão dos genes supressores tumorais. Os eventos traumáticos, especialmente os vividos durante os primeiros anos de vida e de forma prolongada seriam assim fatores passíveis de modificar a suscetibilidade para o desenvolvimento destas neoplasias. O *stress* conduziria, conforme descrito [13], à hipersecreção de vasopressina e conseqüentemente de ACTH. Para além disso, propõe-se que, através de processos semelhantes de alteração dos fenómenos epigenéticos, os eventos traumáticos poderão influenciar o nível de expressão de determinados genes e, assim, aumentar a susceptibilidade para o desenvolvimento de neoplasias. Contudo, o conhecimento acerca dos processos exatos envolvidos é incompleto, e

não foram definidos genes específicos para cada subtipo histológico de adenoma. Assim, esta observação contribui para a clarificação da forma como o *stress* potencia a susceptibilidade para o desenvolvimento de adenomas da hipófise, porém não explica por completo as diferenças observadas entre os seus diversos subtipos histológicos.

O facto de, no presente estudo, terem sido utilizados dados de doentes com adenomas da hipófise que não prolactinomas como controlos poderá reduzir a diferença entre os dois grupos, na medida em que foi igualmente proposta uma maior ocorrência de eventos traumáticos na infância nos doentes com doença de Cushing. Contudo, observa-se que, relativamente à existência de pai alcoólico ou violento, não existe diferença entre os doentes com adenomas não funcionantes e doença de Cushing, pelo que será de esperar que este facto não influencie de forma significativa o resultado observado nestas variáveis.

A convivência com um pai alcoólico durante a infância parece especificamente relacionada com o desenvolvimento de prolactinomas, em comparação com a presença de um pai violento ou a ausência de pai. Pelo contrário, a ausência de pai parece relacionar-se com o desenvolvimento de doença de Cushing. Seria pertinente a investigação no sentido de esclarecer se situações traumáticas com características específicas exercem efeitos distintos ou específicos para cada subtipo de neoplasia.

É de salientar o facto da amostra estudada corresponder a doentes com adenomas, e não com hiperprodução hormonal sem neoplasia propriamente dita. Uma explicação possível para o aparecimento dos prolactinomas poderia ser a que eventos traumáticos ocorridos durante a infância condicionariam o aumento da secreção de prolactina, sendo esta hiperprolactinemia a etiologia primária de uma futura neoplasia. Estudos considerando doentes com hipersecreção não fisiológica desta hormona, independentemente da etiologia, seriam interessantes, já que a

influência de eventos traumáticos na potenciação da secreção de prolactina é aparentemente mais direta do que no desenvolvimento de um adenoma.

O ambiente familiar durante a infância, apesar de aparentemente significativo na propensão para o desenvolvimento de adenomas hipofisários, é apenas um fator contributivo secundário que age em coordenação com inúmeros fatores endócrinos, fisiológicos e bioquímicos. Assim, é de prever que a ocorrência de eventos traumáticos durante este período se traduza em um pequeno aumento da frequência destas neoplasias. Neste sentido, são necessários estudos com um maior número de doentes, de forma a evidenciar mais facilmente esta associação.

Conclui-se que o ambiente familiar vivido até aos dez anos de idade influencia a vulnerabilidade para o desenvolvimento de prolactinomas, em particular nos indivíduos que convivem com um pai alcoólico durante este período da vida. Esta observação poderá contribuir para a definição dos fatores de risco associados ao desenvolvimento destas neoplasias, assim como para a compreensão mais aprofundada dos eventos implicados na sua patogénese.

### **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer em primeiro lugar ao Professor Doutor Davide Carvalho, pela dedicada orientação e disponibilidade incondicional. Gostaria igualmente de agradecer ao meu colega e amigo Luís Flores, pela preciosa ajuda estatística e informática.

## **Bibliografia**

- [1] A COLAO: Pituitary tumors: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):575-596
- [2] S L ASA, S EZZAT: The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 2009;4:97-126
- [3]. L G SOBRINHO: Prolactin, Psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. *Pituitary* 2003;6(1):35-39
- [4] N SONINO, C NAVARRINI, C RUINI, F FALLO, M BOSCAR, G A FAVA: Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2004;151(1):61-65
- [5] L G SOBRINHO, M SIMÕES, L BARBOSA et al: Cortisol, prolactin, growth hormone and neurovegetative responses to emotions elicited during a hipnoidal state. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(1):1-17
- [6] LG SOBRINHO: Neuropsychiatry of prolactin: causes and effects. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1991;5(1):119-42
- [7] N SONINO, G A FAVA: Psychological aspects of endocrine disease. *Clin Endocrinol* 1998;49(1):1-7
- [8] N SONINO, G A FAVA, M BOSCARO: A role for life events in the pathogenesis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(3):261-264
- [9] V R RADOSAVLJEVIC, S M JAKOVIC, J M MARINKOVIC. Stressful life events in the pathogenesis of Grave's disease. *Eur J of Endocrinol* 1996;134(6):669-701
- [10] M F FERREIRA, L G SOBRINHO, J S PIRES, M E S SILVA, M A SANTOS, M F F SOUSA: Endocrine and psychological evaluation of women with recent weight gain. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(1):53-63
- [11] B LOZOFF, B T FELT, E C NELSON, A W WOLF, H W MELTZER, E JIMENEZ: Serum prolactin levels and behaviour in infants. *Biol Psychiatry* 1995;37(1):4-12

- [12] M D JOHNSON, C J WOODBURN, M L VANCE: Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 2003;6(2):81-87
- [13] W E FARRELL, R N CLAYTON: Epigenetic change in pituitary tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(2):323-330
- [14] C MURGATROYD, W YONGHE, Y BOCKMÜHL, D SPENGLER: Genes learn from stress: How infantile trauma programs us from depression. *Epigenetics* 2010;5(3):194-199
- [15] A F TROLLOPE, M GUTIÉRREZ-MECINAS, K R MIFSUD, A COLLINS, E A SAUNDERSON, J M H M REUL: Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Exp neurol* 2011, epub ahead of print.

## **Quadros**

Quadro I – Informação recolhida na análise estatística

---

### **Dados do doente**

---

Género

Data de nascimento

---

### **Dados sobre neoplasia**

---

Tipo de neoplasia

Prolactinoma

Doença de Cushing

Adenoma não-funcionante

Tamanho da neoplasia

Microadenoma

Macroadenoma

---

### **Dados sobre a infância do doente (até aos dez anos)**

---

Vivia com os pais?

O pai era alcoólico?

O pai era violento?

---

Quadro II – Caracterização da amostra

	Prolactinoma	Doença de Cushing	Adenoma não funcionante
Idade média (anos)	46,42	44,48	48,7
<b>Género</b>			
Feminino	90,9 %	87,9 %	87,9 %
Masculino	9,1 %	12,1 %	12,1 %
<b>Dimensões</b>			
Macroadenoma	8,3 %	26,3 %	85,2 %
Microadenoma	91,7 %	73,7 %	14,8 %

Quadro III – Frequência de pai ausente, alcoólico ou violento nos doentes com prolactinomas, e outros adenomas hipofisários, incluindo doença de Cushing e adenomas não funcionantes.

	<b>Pai ausente</b>	<b>Pai alcoólico</b>	<b>Pai violento</b>
<b>Prolactinoma</b>	6,1%	33,3%	18,2%
<b>Outros adenomas</b>	17,6%	9,8%	7,8%
<b>Doença de Cushing</b>	25,9%	11,1%	11,1%
<b>Adenoma não-funcionante</b>	8,3%	8,3%	4,2%

\* :  $p < 0,05$

# **Anexo I** | NORMAS EDITORIAIS ACTA MÉDICA PORTUGUESA

# NORMAS EDITORIAIS

## ACTA MÉDICA PORTUGUESA

### PREÂMBULO

Desde que foram publicadas as Normas Uniformes para uniformização dos Manuscritos submetidos para publicação em Revistas Biomédicas *The Vancouver style*, desenvolvidas pelo Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas (CIRPM), foram largamente aceites por autores e redactores. Mais de 400 Revistas têm declarado que só aceitarão manuscritos se estes se conformarem com estes requisitos.

Em Janeiro de 1987, um grupo de Redactores de algumas revistas biomédicas de larga difusão, publicadas em inglês reuniram-se em Vancouver, Colômbia Britânica, e estabeleceram normas técnicas uniformes para manuscritos submetidos às suas revistas. Estes requisitos, incluindo formatos para referências bibliográficas, desenvolvidos para o grupo de Vancouver pela Biblioteca Nacional de Medicina, foram depois publicados no início de 1979. O grupo de Vancouver evoluiu para o Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas. Ao longo dos anos o grupo tem revisto as normas. Mais de 400 revistas têm aceitado manuscritos preparados de acordo com as normas. É importante salientar o que estas normas implicam e o que não implicam.

Em primeiro lugar, as normas são instruções aos autores, sobre o modo como devem preparar manuscritos e não se destinam a dar conselhos aos redactores sobre o estilo de publicação. (Mas muitas revistas têm extraído elementos destas normas para os seus estilos de publicação).

Em segundo lugar, se os autores prepararem os seus manuscritos de acordo com o estilo especificado nestas normas os redactores das revistas comprometem-se a não devolver os manuscritos para alterações sobre pormenores de estilo.

Em terceiro lugar os autores que queiram mandar manuscritos a uma revista participante, devem seguir as **NORMAS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS** As revistas participantes deverão declarar nas suas instruções aos autores que as suas normas estão de acordo com as *Normas Uniformes para Manuseamentos Submetidos a Revistas Biomédicas* e citar a versão publicada.

Esta é a quinta Edição das Normas de Uniformização

que a ACTA MÉDICA PORTUGUESA publica, depois desta revista ter sido adquirida pela Ordem dos Médicos.

A Revista Científica da Ordem dos Médicos, **ACTA MÉDICA PORTUGUESA**, subscrive os requisitos para apresentação de manuscritos a revistas biomédicas, elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas.

### INTRODUÇÃO

A definição do número de Secções em que se divide cada número da Revista Científica da Ordem dos Médicos, **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** é da responsabilidade da Direcção da mesma.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expendidas são da responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização da Direcção.

Os artigos poderão ser:

- **Para publicação imediata**, ou seja aceites sem alterações;

- **Para publicação com as alterações propostas**, ou seja aceites após correcções ou modificações propostas pelos peritos ou pelo Comité Redactorial aos respectivos autores e por estes aceites;

- **Publicados sob a forma de resumo**, após prévio acordo dos autores;

- **Sem interesse para a Acta Médica Portuguesa** ou seja recusados para publicação.

O motivo da recusa e os pareceres dos peritos serão sempre comunicados aos autores.

### MANUSCRITO

Todos os trabalhos devem ser enviados para o Director da **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** (AMP) nas seguintes condições:

- serem acompanhados de uma carta de pedido de publicação onde conste a classificação do artigo de acordo com as diferentes rubricas da AMP;

- serem acompanhado de declaração de originalidade e

de cedência de direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores;

- todos os elementos do trabalho, incluindo a iconografia, devem ser enviados em triplicado além do original do trabalho (Original + Três cópias);

- no manuscrito deve figurar a morada do autor responsável pela correspondência;

- o artigo deve ser apresentado na seguinte ordem: 1 – títulos em português e em inglês; 2 – autor(es); 3 – local onde foi efectuado o trabalho; 4 – grau académico do(s) autor(es); 5 – resumo em português e em inglês com palavras-chave e key-words; 6 – texto; 7 – agradecimentos; 8 – bibliografia; 9 – legendas, 10 – figuras; 11 – quadros.

As páginas devem ser numeradas segundo a sequência referida atrás. No caso de haver uma segunda versão do artigo, este deve também ser enviada o original mais duas cópias.

### TÍTULO E AUTORES

Escrito na primeira página, o título deve ser o mais conciso e explícito possível. A indicação do(s) autor(es) deve ser feita pelo nome clínico ou com a(s) inicial(ais) do(s) primeiro(s) nome(s) seguida do apelido. Na mesma página deve constar o centro onde o trabalho foi executado; o grau académico ou cargo de cada autor, se houver mais do que um; o(s) organismo(s), departamento(s), ou serviços hospitalares outros em que o(s) autor(es) exerçam a sua actividade; a direcção do autor responsável pela correspondência.

Nota: o nome do(s) autor(es) só deve(m) constar(em) na primeira página.

### RESUMO E PALAVRA-CHAVE

Na segunda página deve constar novamente o título do artigo. A seguir deve ser redigido o resumo em português e em inglês com respectivo título. Para os trabalhos originais e revisões, deverá compreender entre 350 a 400 palavras e cerca de 150 para os casos clínicos. Será seguido de uma lista de três a dez palavras-chave que servirão de base à indexação do artigo. Deve ser usada a terminologia que consta na lista do Index Medicus: Medical Subject Headings (MeS.H.).

### TEXTO

O texto deverá ser apresentado em português, só excepcionalmente se aceitará redacção em inglês. Deve ser dactilografado em papel A/4, a dois espaços, com mar-

gens de pelo menos 2,5 cm. Deve ser limitado a 12 páginas para os artigos originais e revisões e seis para casos clínicos.

### NOS ARTIGOS ORIGINAIS

Deve ser subdividido em: introdução; material ou população e métodos; resultados; discussão e conclusões.

As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior. Não se aceitam abreviaturas nos títulos dos artigos. Os parâmetros ou valores medidos devem ser expresso em unidades internacionais (S.I. Units, the SI for the Health Professions, WHO, 1977), utilizando para tal as respectivas abreviaturas adoptadas em Portugal. Os números de um a dez devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a dez são escritas em algarismo, salvo no início de uma frase.

A numeração das figuras faz-se com algarismos árabes e dos quadros com numeração romana.

Os agradecimentos devem ser colocados no fim do texto, antes da bibliografia.

### BIBLIOGRAFIA

A bibliografia deve dactilografada em condições iguais ao texto.

As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. O número de ordem deve constar do texto e serão no máximo de 30 para os artigos originais e revisões e 12 para os casos clínicos. Nas referências das revistas (a), capítulos de livros editadas por outros autores (b), ou livros escritos e editados pelos mesmos autores (c) devem constar.

a) Revistas: relação de todos os autores, excepto se ultrapassar seis nomes. Então constarão os três primeiros nomes seguido de et al. O(s) nome(s) do(s) autor(es) devem ser em maiúsculas (ver exemplo), título do artigo, nome da revista (utilizar as abreviaturas do Index Medicus), ano, volume e páginas, Ex.: KLEIN LW, RICHARD AD, HOLT J, SMITH H, GORLIN R, TEICHHOLZLE: Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. J Am Coll Cardiol 1983;1:421-6

As abreviaturas utilizadas para designar as Revistas e Jornais mais comumente citados encontram-se no apêndice das normas de para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. São omitidos nessas citações os artigos definidos e indefinidos e ainda as conjunções. Se se tratar de um resumo apresentado

durante uma Reunião Científica e publicado apenas sob a forma de *abstract* deve constar tal facto sob a forma de *abst.*

b) Capítulos em Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição citados. Título e número de capítulo ou contribuição. Nome e iniciais dos editores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo: Ex.: SCHIEBLER GL, VAN MIEROP LHS, KROVETZ LJ: Diseases of the tricuspid valve. In: Moss Aj, Adams F, eds. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins 1968;134-9

c) Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es). Título do livro. Cidade e nome da casa editora, ano da publicação, página. Ex.: BERNE E: Principles of Group Treatment. New York: Oxford University Press 1966;26.

## LEGENDAS

As legendas das figuras devem ser dactilografadas a duplo espaço em folhas separadas, numeradas em sequência depois da última página da bibliografia. Devem ser o mais concisas possível. As abreviaturas utilizadas nas figuras são explicadas seguindo a ordem alfabética. As figuras são numeradas com algarismos árabes pela ordem em que aparecem no texto.

## FIGURAS

Todas as figuras serão enviadas em quadruplicado, indicando no dorso, de preferência a lápis, o número da figura, as iniciais do primeiro autor, duas ou três palavras significativas do título, e qual a parte superior e inferior da figura.

O total de figuras e quadros não deve ultrapassar os oito para os artigos originais e os cinco para os casos clínicos e revisões. As figuras ou quadros coloridos, ou os que ultrapassem os números atrás referidos, serão publicados a expensas dos autores.

As letras ou símbolos das figuras não podem ser manuscritos. De preferência utilizar letras decalcadas. Devem ter tamanho que permita uma eventual redução da figura sem se tornarem ilegíveis. Os esquemas, curvas, gráficos, etc., devem ser executados a tinta-da-china ou por decalque.

Além dos originais, devem ser enviadas três cópias fotográficas em papel brilhante e bem contrastadas com as dimensões 10 a 12x16 a 18 cm preferenciais, jamais excedendo 20x25 cm.

Os registos gráficos devem ser a preto em fundo bran-

co, reduzidos à largura de uma coluna (72 mm) e devem conter no interior da figura as indicações necessárias a sua interpretação. Os detalhes comentados no texto ou na legenda devem ser visíveis, sem possibilidade de equívoco, prevendo uma eventual redução.

Os autores que dispõem de material informático poderão enviar as figuras, do artigo aceite para publicação, em CD no programa photoshop ou jpeg com 300 dpi's.

## QUADROS

Devem assinalar-se no texto os locais onde os quadros devem ser inseridos. Cada quadro constará de uma folha separada. Serão dactilografados a espaço duplo. Terão um título informativo na parte superior e serão numerados com algarismos romanos pela ordem de aparição no texto. Na parte inferior colocar-se-á a explicação das abreviaturas utilizadas. Deve evitar-se as linhas de separação verticais e limitar a utilização das horizontais aos títulos e subtítulos.

## MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da ACTA MÉDICA PORTUGUESA solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis, a contar do carimbo dos CTT.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

## CARTAS AO DIRECTOR

As cartas ao director devem constituir um comentário crítico de um artigo da revista, não podendo exceder as 300 palavras e um máximo de seis referências. As respostas dos autores devem ter as mesmas características.

## NORMAS PARA O REGISTO EM SUPORTE INFORMÁTICO

A ACTA MÉDICA PORTUGUESA, solicita que o texto final do artigo aceite para publicação, seja acompanhado de uma disquete ou em CD-ROM, indicando o programa e tipo de computador utilizado.

APÊNDICE I – ABREVIATURAS VULGARMENTE UTILIZADAS

Quadro I - Unidades de medida e termos estatísticos

Termo	Abreviatura ou símbolo
<b>Unidades de medida</b>	
ampere	A
ano	a
angstrom	Å
barn	b
candela	cd
centímetro quadrado	cm <sup>2</sup>
coulomb	C
curie	Ci
desintegração por minuto	dpm
desintegração por segundo	dps
electrão Volt	eV
equivalente	Eq
farad	F
gauss	G
grama	g
graus Celsius	°C
henry	H
hertz	Hz
joule	J
hora	h
kelvin	K
litro	l ou L
metro	m
minuto	min
molar	M
mole	mol
newton	N
normal (concentração)	N
ohm	Ω
osmol	osmol
pascal	Pa
quilograma	kg
toques por minuto	cpm
toques por segundo	cps
unidade internacional	UI
segundo	s
semana	sem
volt	V
voltas por minuto	rpm
watts	W
<b>Termos estatísticos</b>	
coeficiente de correlação	r
erro padrão da média	EPM
média	x
não significativo	NS
número de observações	n
probabilidade	p
razão de variância	F
teste t de Student	t teste
desvio padrão	DP

Quadro II – Factores de combinação

Nome e factor	Símbolo
tera - (10 <sup>12</sup> )	T
giga - (10 <sup>9</sup> )	G
mega - (10 <sup>6</sup> )	M
quilo - (10 <sup>3</sup> )	k
hecto - (10 <sup>2</sup> )	h
deca - (10 <sup>1</sup> )	da
deci - (10 <sup>-1</sup> )	d
centi- (10 <sup>-2</sup> )	c
mili - (10 <sup>-3</sup> )	m
micro- (10 <sup>-6</sup> )	μ
nano - (10 <sup>-9</sup> )	n
pico- (10 <sup>-12</sup> )	p
femto - (10 <sup>-15</sup> )	f
ato - (10 <sup>-18</sup> )	a

NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Quadro III – Outras abreviaturas usuais

Termo	Abreviatura ou símbolo
ácido desoxirribonucleico	DNA
adenosinafosfatase	ADPase
adenosinadifosfato	ADP
adenosinarnonofosfato (ácido adenílico)	AMP
adenosinatrifosfatase	ATPase
adenosinatrifosfato	ATP
adrenocorticotrofina	ACTH
atmosfera	atm
bacilo de Calmette-Guérin	BCG
coenzima A	coA
constante de Michaelis	Km
cromatografia gás-líquido	CGL
diidroxifeniletarlina	doparnina
electrocardiograma	ECG
electroencefalograma	EEG
etil	Et
etilenadiaminatetracetato	EDTA
guanosinamonofosfato (ácido guanílico)	GMP
hemoglobina	Hb
logaritmo (de base 10) log	
logaritmo natural	ln
logaritmo negativo da concentração hidrogeniónica	pH
metabolismo basal (por cento)	MB
metil	Me
peso	p
peso por peso	p/p
peso por volume	p/vol
por	/
por cento	%
pressão parcial de CO <sup>2</sup>	PCO <sup>2</sup>
pressão parcial de O <sup>2</sup>	PO <sup>2</sup>
quociente respiratório	QR
radiação (ionizante, dose absorvida)	rad
sistema nervoso central	SNC
temperatura corporal, pressão e saturação	TCPS
temperatura e pressão padrões	TPP
ultravioleta	uv
volume	vol
volume por volume	vol/vol
virus entéricos citopatogénicos humanos órfãos	ECHO

**ABREVIATURAS DOS NOMES DAS REVISTAS CITADAS MAIS FREQUENTEMENTE**

Acta Medica Scandinavica	Acta Med Scand
Acta Médica Portuguesa	Act Med Port
American Family Physician	Am Fam Physician
American Heart Journal	Am Hearth J
American Journal of Cardiology	Am J Cardiol
American Journal of Clinical Nutrition	Am J Clin Nutr
American Journal of Clinical Pathology	Am J Clin Pathol
American Journal of Digestive Diseases	Am Dig Dis
American Journal of Diseases of Children	Am J Dis Child
American Journal of Human Genetics	Am J Hum Genet
American Journal of the Medical Sciences	Am J Med Sci
American Journal of Medicine	Am J Med
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Am J Obstet Gynecol
American Journal of Ophthalmology	Am J Ophthalmol
American Journal of Pathology	Am J Pathol
American Journal of Physical Medicine	Am J Phys Med
American Journal of Physiology	Am J Physiol
American Journal of Psychiatry	Am J Psychiatry
American Journal of Public Health	Am J Public Health
AJR; American Journal of Roentgenology	AJR
American Journal of Surgery	Am J Surg
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Am J Trop Med Hyg
American Review of Respiratory Disease	Amer Rev Respir Dis
Anaesthesia	Anaesthesia
Anesthesiology	Anesthesiology
Annals of Allergy	Ann Allergy
Annals of Internal Medicine	Ann Intern Med
Annals of Otolaryngology and Laryngology	Ann Otol Rhinol
Laryngol	
Annals of Surgery	Ann Surg
Annals of Thoracic Surgery	Ann Thorac Surg
Archives of Dermatology	Arch Dermatol
Archives of Environmental Health	Arch Environ Health
Archives of General Psychiatry	Arch Gen Psychiatry
Archives of Internal Medicine	Arch Intern Med
Archives of Neurology	Arch Neurol
Archives of Ophthalmology	Arch Ophthalmol
Archives of Otolaryngology	Arch Otolaryngol
Archives of Pathology and Laboratory Medicine	Arch Pathol Lab Med
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	Arch Phys Med Rehabil
Archives of Surgery	Arch Surg
Arthritis and Rheumatism	Arthritis Rheum
Blood; Journal of Hematology	Blood
Brain; Journal of Neurology	Brain
British Heart Journal	Br Hearth J
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	Br J Obstet Gynaecol
British Journal of Radiology	Br J Radiol
British Journal of Surgery	Br J Surg
British Medical Journal	Br Med J
Canadian Journal of Public Health	Can J Public Health
Canadian Medical Association Journal	Can Med Assoc J
Cancer	Cancer
Chest	Chest
Circulation; Journal of the American Heart Association	Circulation
Circulation Research	Circ Res
Clinical Pediatrics	Clin Pediatr (Phila)
Clinical Pharmacology and Therapeutics	Clin Pharmacol Ther
Clinical Science and Molecular Medicine	Clin Sci Mol Med
Clinical Toxicology	Clin Toxicol
Diabetes	Diabetes
DM; Disease-a-Month	DM

**NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS**

Endocrinology	Endocrinology
Gastroenterology	Gastroentcroiogy
Geriatrics	Geriatics
Gut	Gut
Human Pathology	Hum Pathol
Investigative Radiology	Invest Radiol
JAMA; Journal of the American Medical Association	JAMA
Journal of Allergy and Clinical Immunology	J Allergy Clin Immunol
Journal of Applied Physiology	J Appl Physiol
Journal of Biological Chemistry	J Biol Chem
Journal of Bone and Joint Surgery; American Volume	J Bone Joint Surg (Am)
Journal of Bone and Joint Surgery; British Volume	J Bone Joint Surg (Br) Journal
of Clinical Endocrinology and Metabolism	J Clin Endocrinol Metab
Journal of Clinical Investigation	J Clin Invest
Journal of Clinical Pathology	J Clin Pathol
Journal of Experimental Medicine	J Exp Med
Journal of Gerontology	J Gerontol
Journal of Immunology	J Immunol
Journal of Infectious Diseases	J Infect Dis
Journal of Investigative Dermatology	J Invest Dermatol
Journal of Laboratory and Clinical Medicine	J Lab Clin Med
Journal of Laryngology and Otolaryngology	J Laryngol Otol
Journal of Medical Education	J Med Educ
Journal of Nervous and Mental Disease	J Nerv Ment Dis
Journal of Neurosurgery	J Neurosurg
Journal of Pathology	J Pathol
Journal of Pediatrics	J Pediatr
Journal of Physiology	J Physiol
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	J Thorac Cardiovasc Surg
Journal of Trauma	J Trauma
Journal of Urology	J Urol
Lancet	Lancet
Medical Clinics of North America	Med Clin North Am
Medical Letter on Drugs and Therapeutics	Med Lett Drugs Ther
Medicine (Baltimore)	Medicine (Baltimore)
New England Journal of Medicine	N Engl J Med - (NEJM)
Obstetrics and Gynecology	Obstet Gynecol
Pediatric Clinics of North America	Pediatr Clin North Am
Pediatrics	Pediatrics
Physiological Reviews	Physiol Rev
Plastic and Reconstructive Surgery	Plast Reconstr Surg
Postgraduate Medicine	Postgrad Med
Progress in Cardiovascular Diseases	Progr Cardiovasc Dis Public
Health Reports	Public Health Rep
Radiology	Radiology
Rheumatology and Rehabilitation	Rheumatol Rehabil
Seminars in Roentgenology and Surgical	Surgery
Surgical Gynecology and Obstetrics	Surg Gynecol Obstet