

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas; Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



SPEDM

© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2016)

ISSN: 1646-3439
E-ISSN: 2183-9514

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) <http://www.publicationethics.org>



Open Access

Licença Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)
A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional / Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International



Propriedade, Edição, Publicidade e Administração | Property, Editing, Advertising and Management
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://www.spedm.pt/>

Registo | Register

Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Tiragem | Edition

5000 exemplares

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper

Depósito Legal | Legal Deposit: 01020304/04

Normas de Publicação | Instructions for Authors

<http://www.spedmjournal.com/>

Assinatura anual | Annual Subscription

Preço por número | Price per number

Gratuito

E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:

geral@spedm.pt

Paginação | Publishing

Next Color – Porto

Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

Journal Following the ICMJE Recommendations (8/5/17)

Web of Science Emerging Sources Citation Index

Informações sobre reprints | recompilações:

geral@spedm.pt

Editor / Editor in Chief:

Paula Freitas, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Director / Director:

Davide Carvalho, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Editores Adjuntos / Co-Editors:

Manuela Carvalheiro, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Manuel Lemos, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Editores Associados / Associated Editors:

Tiroide:

Miguel Melo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Valeriano Leite, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Paula Soares, IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Hipófise:

Leonor Gomes, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Davide Carvalho, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Ana Agapito, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Suprarrenal:

Duarte Pignatelli, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Isabel Paiva, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Henrique Almeida, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Cardiovascular:

Adelino Leite Moreira, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Ricardo Fontes de Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Cardiologia Centro Hospitalar de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

Nuno Bettencourt, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Lípidos:

Pedro Marques da Silva, Núcleo de Investigação Arterial, Medicina IV, Hospital de Santa Marta Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE

Elisabete Rodrigues, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

João Sequeira Duarte, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Reprodução e Desenvolvimento:

Manuel Fontoura, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Filipa Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Manuel Bicho, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Metabolismo Fosfocálcico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Ana Paula Barbosa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Carlos Vaz, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Envelhecimento:

Manuel Teixeira Veríssimo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da

Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Helder Simões, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Cláudia Cavadas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Diabetes Mellitus:

José Silva Nunes, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Raquel Seica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Pedro Lima Reis, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Tumores Neuroendócrinos:

Maria João Bugalho, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Consultor de Estatística /

Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Internacionais / International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Torino, Italy

Felipe F. Casanueva Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

John Monson St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buyschaert Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

Ricardo Garcia Mayor Clínica Vida, Vigo, Spain

Editores Eméritos / Editors Emeriti:

Alberto Galvão-Teles, Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha

Volume 14 • Número 1 • Janeiro / Junho 2019

SUMÁRIO

Editorial

A Endocrinologia Portuguesa está Viva e de Boa Saúde Paula Freitas	7
---	---

Artigos Originais

Revisão Baseada na Evidência: Rastreio Universal de Disfunção Tiroideia na Pré-conceção e na Gravidez Nuno Hipólito dos Santos, Maria Joana Santos	8
---	---

Avaliação da Deficiência de Iodo em Crianças de São Tomé e Príncipe Angela Serafim, Ana Martins-Ferreira, Paula Serafim, Paulo Pedro, Célia Rodrigues, Miguel Coutinho, Teresa Figueiredo	13
---	----

Autoimunidade Tiroideia em Doentes com Diabetes Tipo 1 Ana Margarida Monteiro, Claudia Matta Coelho, Fernando Mota Garcia	22
--	----

Terapêutica da Doença de Graves com 10 mCi de ¹³¹ I: Experiência de um Centro Hospitalar Terciário Ana Filipa Martins, Ana Sofia Osório, Vânia Gomes, Raquel Castro Vaz, Guilhermina Cantinho, Maria João Bugalho	27
--	----

Utilização da TC-4D em Adenomas Paratiroideus de Localização Indeterminada: Correlação Cirúrgica João Almeida, Natalie Antunes, Francisco do Rosário, António Garrão, Maria Olímpia Cid, Miguel Allen, Evelina Mendonça, Cecília Leal, Luísa Figueiredo, Hugo Marques	35
---	----

Abordagem Endocrinológica na Disforia de Género: A Experiência num Centro de Referência Diana Martins, Margarida Bastos, Sandra Paiva, Carla Baptista, Lígia Fonseca, Graça Santos, Francisco Falcão, Giselda Carvalho, Sara Campos, Francisco Rolo, Paulo Temido, Paulo Azinhais, Carla Diogo, Susana Pinheiro, Sara Ramos, Francisco Carrilho	40
--	----

Avaliação dos Efeitos da Transição de Múltiplas Injeções Diárias de Insulina para Infusão Subcutânea Contínua de Insulina no Tratamento Intensivo da Diabetes Mellitus Tipo 1 Sofia Castro Oliveira, Celestino Neves, César Esteves, João Sérgio Neves, Ana Isabel Oliveira, Miguel Pereira, Cristina Arteiro, Anabela Costa, Maria do Carmo Redondo, Rui Baltazar, Davide Carvalho	46
---	----

Estado Atual da Prevenção da Doença Cardiovascular em Doentes com Pé Diabético Lia Ferreira, Catarina Pereira, Liliana Fonseca, Ana Amado, Rui Carvalho	52
--	----

Guidelines**Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade – Orientação Nutricional e da Terapêutica Farmacológica da Diabetes Após Cirurgia Bariátrica**

Marta Alves, Carla Pedrosa, Cláudia Freitas, Gustavo Rocha, Isabel Albuquerque, João Sequeira Duarte, Luís Cardoso, Raquel Carvalho, Sandra Belo, Teresa Azevedo, José Silva Nunes58

Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade sobre Abordagem e Tratamento da Hipoglicemia Após Cirurgia Bariátrica

César Esteves, Gustavo Rocha, Marta Alves, Maria Raquel Carvalho, Teresa Pereira, Teresa Azevedo, Luís Cardoso, João Sequeira Duarte, José Silva Nunes68

Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização Flash da Glicose em Portugal

Helena Cardoso, Davide Carvalho, Estevão Pape, Francisco Carrilho, João Filipe Raposo, Miguel Melo, Ema Carvalho, Rui Duarte74

Artigos Revisão**Irisina: Um Futuro Brilhante ou Escuro?**

André Pereira, André Costa Pinho, Davide Carvalho, José Costa Maia, Paula Freitas82

Gestão e Tratamento da Diabetes Mellitus Induzida por Glucocorticóides

Bernardo Marques, Margarida Bastos, Raquel Gomes Martins, Fernando Rodrigues, Francisco Carrilho88

Casos Clínicos***Struma Ovarii*, um Diagnóstico Incomum: Caso-Clínico**

Daniel Costa Santos, Vitor Rocha, Hugo Gameiro, Miguel Allen, Diogo Sousa, Diogo Marinho, Ana Cruz, Andreia Ferreira, Mariana Claro, José Augusto Martins, Pierpaolo Cusati96

Teratoma Retroperitoneal: Um Diagnóstico Diferencial de Adenoma Adrenal

Monica Laureano99

Diabetes Mellitus Descompensada: Para Além do Incumprimento Terapêutico e Progressão da Doença

Carlos Tavares Bello, João Sequeira Duarte, Carlos Vasconcelos102

Insuficiência Corticossuprarrenal Primária

Lígia M Ferreira, Inês Dias, Rita Cardoso, Joana Serra Caetano, Isabel Dinis, Alice Mirante106

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais110

Volume 14 • Number 1 • January / June 2019

CONTENTS

Editorial

Portuguese Endocrinology is Alive and in Good Health

Paula Freitas7

Original Articles

Evidence Based Review: Thyroid Dysfunction Universal Screening During Prenatal Care and Pregnancy

Nuno Hipólito dos Santos, Maria Joana Santos8

Assessment of Iodine Deficiency in São Tomé e Príncipe Children

Angela Serafim, Ana Martins-Ferreira, Paula Serafim, Paulo Pedro, Célia Rodrigues,
Miguel Coutinho, Teresa Figueiredo13

Thyroid Autoimmunity in Patients with Type 1 Diabetes

Ana Margarida Monteiro, Claudia Matta Coelho, Fernando Mota Garcia22

Graves' Disease Treatment with Radioiodine (¹³¹I) 10 mCi: Clinical Experience of a Central Hospital

Ana Filipa Martins, Ana Sofia Osório, Vânia Gomes, Raquel Castro Vaz, Guilhermina Cantinho,
Maria João Bugalho27

Application of 4D-CT in Poorly Located Parathyroid Adenomas: Surgical Correlation

João Almeida, Natalie Antunes, Francisco do Rosário, António Garrão, Maria Olímpia Cid,
Miguel Allen, Evelina Mendonça, Cecília Leal, Luísa Figueiredo, Hugo Marques35

Endocrine Approach in Gender Dysphoria: The Experience in a Reference Centre

Diana Martins, Margarida Bastos, Sandra Paiva, Carla Baptista, Lígia Fonseca, Graça Santos,
Francisco Falcão, Giselda Carvalho, Sara Campos, Francisco Rolo, Paulo Temido, Paulo Azinhais,
Carla Diogo, Susana Pinheiro, Sara Ramos, Francisco Carrilho40

Assessing the Effects of the Transition from Multiple Daily Insulin Injections (MDI) to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus

Sofia Castro Oliveira, Celestino Neves, César Esteves, João Sérgio Neves, Ana Isabel Oliveira,
Miguel Pereira, Cristina Arteiro, Anabela Costa, Maria do Carmo Redondo, Rui Baltazar,
Davide Carvalho46

Current Status of Cardiovascular Disease Prevention in Diabetic Foot Patients

Lia Ferreira, Catarina Pereira, Liliana Fonseca, Ana Amado, Rui Carvalho52

Guidelines

Portuguese Society for the Study of Obesity – Recommendations on Nutritional and Pharmacological Management of Diabetes After Bariatric Surgery Marta Alves, Carla Pedrosa, Cláudia Freitas, Gustavo Rocha, Isabel Albuquerque, João Sequeira Duarte, Luís Cardoso, Raquel Carvalho, Sandra Belo, Teresa Azevedo, José Silva Nunes	58
Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade – Recommendations on the Management and Treatment of Hypoglycaemia After Bariatric Surgery César Esteves, Gustavo Rocha, Marta Alves, Maria Raquel Carvalho, Teresa Pereira, Teresa Azevedo, Luís Cardoso, João Sequeira Duarte, José Silva Nunes	68
National Consensus in the Use of the Flash Glucose Monitoring System in Portugal Helena Cardoso, Davide Carvalho, Estevão Pape, Francisco Carrilho, João Filipe Raposo, Miguel Melo, Ema Carvalho, Rui Duarte	74

Review Articles

Irisin: A Bright or a Dark Future? André Pereira, André Costa Pinho, Davide Carvalho, José Costa Maia, Paula Freitas	82
Management and Treatment of Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus Bernardo Marques, Margarida Bastos, Raquel Gomes Martinsa, Fernando Rodriguesa, Francisco Carrilho	88

Case Reports

<i>Struma Ovarii</i> , an Uncommon Diagnosis: Case-Report Daniel Costa Santos, Vitor Rocha, Hugo Gameiro, Miguel Allen, Diogo Sousa, Diogo Marinho, Ana Cruz, Andreia Ferreira, Mariana Claro, José Augusto Martins, Pierpaolo Cusati	96
Retroperitoneal Teratoma: A Differential Diagnosis of Adrenal Adenoma Monica Laureano	99
Decompensated Diabetes Mellitus: Beyond Therapy Non-Compliance and Disease Progression Carlos Tavares Bello, João Sequeira Duarte, Carlos Vasconcelos	102
Primary Adrenal Insufficiency Lígia M Ferreira, Inês Dias, Rita Cardoso, Joana Serra Caetano, Isabel Dinis, Alice Mirante	106
Instructions for Author e Editorial Policies	110



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

A Endocrinologia Portuguesa está Viva e de Boa Saúde



Portuguese Endocrinology is Alive and in Good Health

Paula Freitas^a

^a Editor-chefe da Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

A Endocrinologia é uma área do conhecimento médico que integra a interdisciplinaridade do conhecimento acerca do funcionamento do corpo humano. De uma forma muito redutora podemos dizer que a Endocrinologia estuda o funcionamento hormonal usando conhecimentos de fisiologia, anatomia, farmacoterapia entre outras disciplinas. Por outro lado, de uma forma mais abrangente podemos dizer que as hormonas regulam “tudo” e que “tudo é hormonal”, pois muitos órgãos e tecidos que classicamente não eram vistos como verdadeiros órgãos endócrinos são-no de facto, como é por exemplo o caso dos diferentes tipos de tecido adiposo, do osso e dos músculos, entre outros.

De uma forma clássica os grandes órgãos endócrinos são a hipófise, tiróide, paratiróides, suprarrenais, pâncreas e gónadas.

Neste número da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (RPEDM) podemos constatar que a Endocrinologia Portuguesa está viva e de muita boa saúde como é objetivável pelos diferentes artigos na área da tiróide, suprarrenal, paratiróides, diabetes, obesidade, “músculo” e gónadas, incluindo a complexidade da abordagem multidisciplinar das situações de disforia do género. Também de realçar a publicação de duas recomenda-

ções da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade e de um Consenso Nacional sobre o uso do sistema Flash de monitorização da glicose em Portugal.

Queremos agradecer aos autores e aos revisores dos trabalhos. Sem a sua preciosa colaboração não seria possível manter viva a Endocrinologia Portuguesa e esta revista. Muitos dos autores destes artigos são médicos - essencialmente clínicos - mas que também fazem investigação. O que não podemos esquecer é mesmo aqueles que trabalham num hospital público devem lembrar que por decreto (decreto de lei-nº 18/2017), o hospital tem por objeto principal a prestação de cuidados de saúde, a todos os cidadãos em geral, mas também, por objeto desenvolver atividades de investigação, formação e ensino. Quanto mais estudarmos, investigarmos, publicarmos e ensinarmos os nossos pares, melhor trataremos os nossos doentes.

Vida longa à Endocrinologia Nacional

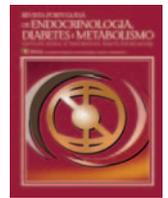
Paula Freitas
Editora-chefe

^a Autor Correspondente/Corresponding Author:

Correio eletrónico: paula_freitas@sapo.pt (Paula Freitas)
Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto.
1600-892 Lisboa
Portugal

<https://doi.org/10.26497/ed200006>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Artigo Original

Revisão Baseada na Evidência: Rastreamento Universal de Disfunção Tiroideia na Pré-concepção e na Gravidez



Nuno Hipólito dos Santos^a, Maria Joana Santos^b

^a ACeS Braga / USF + Carandá, Braga, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2019-01-103

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Complicações da Gravidez
Cuidado Pré-Natal
Doenças da Tiróide/diagnóstico
Testes de Função Tiróideia
Tirotropina

R E S U M O

Objetivo: Analisar a evidência existente sobre o rastreio universal de disfunção tiroideia na pré-concepção e na gravidez.

Metodologia: Foi pesquisada a MEDLINE e também sites de medicina baseada na evidência para encontrar normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e estudos de custo-benefício, utilizando os termos MeSH: *Pregnancy, Prenatal Care, Thyrotropin*. Para avaliar a qualidade dos estudos e a força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da American Family Physician.

Resultados: Foram identificados 157 artigos, dos quais foram selecionados 9 para este estudo. Três normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas, dois estudos clínicos aleatorizados e dois estudos custo-benefício cumpriram os critérios de inclusão. A literatura consulta não é unânime nas recomendações. No entanto, a evidência científica mais sólida recomenda que deve ser feito o rastreio universal da disfunção tiroideia.

Conclusão: Há evidência suficiente para afirmar que todas as mulheres em pré-concepção ou no primeiro trimestre de gravidez devem realizar rastreio da disfunção tiroideia - Força de Recomendação B. Contudo, são necessários mais estudos para reforçar estes dados.

Evidence Based Review: Thyroid Dysfunction Universal Screening During Prenatal Care and Pregnancy

A B S T R A C T

Objective: To analyze the existing evidence about thyroid dysfunction universal screening in prenatal care and pregnancy.

Methods: MEDLINE and evidence-based websites were searched for guidelines, meta-analysis, systemic reviews, randomized clinical trial and cost-effectiveness studies using the MeSH terms: *Pregnancy, Prenatal Care, Thyrotropin*. To assess the quality of the studies and strength of the recommendation we used *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* from American Family Physician.

Results: Were identified 157 studies of which nine were selected for this review. Three guidelines, two systemic reviews, two randomized studies and two cost-effectiveness studies met the inclusion criteria. The evidence is not unanimous. The strongest evidence recommends the universal screening of thyroid dysfunction.

Conclusion: The randomized clinical trials suggest the universal screening of thyroid dysfunction during preconception or during the first trimester of pregnancy. However, more research is needed in order to support these data. The available clinical guidelines do not support universal screening, partly because they do not include recent randomized studies on the subject.

Keywords:

Pregnancy Complications
Prenatal Care
Thyroid Diseases/diagnosis
Thyroid Function Tests
Thyrotropin

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: nunohsantos@gmail.com (Nuno Santos)

Avenida Dr. Porfírio da Silva, 91 3º Esq.

4715-044 Braga

Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180022>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Estima-se que as alterações da função tiroideia, nomeadamente subclínicas, sejam frequentes nas mulheres em idade fértil. Estudos realizados nos EUA apontam para uma prevalência de hipotiroidismo na gravidez de cerca de 2% a 3%, sendo que, destes, aproximadamente 80% correspondem a casos de hipotiroidismo subclínico.^{1,2} O hipertiroidismo é uma patologia ainda menos comum durante a gravidez, afetando 0,2% a 0,4% das gestações.³ Estudos recentes demonstram que o rastreio da disfunção tiroideia durante a gravidez, apenas nas mulheres com antecedentes pessoais ou outros fatores de risco para patologia tiroideia, pode não detetar 30% a 80% das mulheres com hipotiroidismo.⁴

A disfunção tiroideia parece estar associada a múltiplas alterações, quer durante a gravidez quer do recém-nascido. No início da gravidez, o hipotiroidismo não tratado, clínico ou subclínico, está potencialmente associado a alterações do desenvolvimento psicomotor da criança, aumento do risco de parto pré-termo, pré-eclâmpsia e aumento da mortalidade fetal.⁵

Por outro lado, o hipertiroidismo clínico não tratado pode estar associado ao aumento da probabilidade de aborto espontâneo em qualquer fase da gravidez, risco de parto pré-termo, baixo peso fetal à nascença e consequências maternas potencialmente graves, como insuficiência cardíaca.⁶

As causas mais comuns, quer do hipotiroidismo quer do hipertiroidismo, são as doenças autoimunes, como a tiroidite linfocítica crónica e a doença de Graves. Esta última é a causa mais comum de hipertiroidismo nas mulheres grávidas.⁶

Durante a gravidez, os valores de referência para o diagnóstico de disfunção tiroideia são diferentes daqueles usados para a população geral. Esta diferença pode levar a dificuldades na interpretação dos dados e na correta referenciação hospitalar. Durante o primeiro trimestre de gravidez há um aumento da gonadotropina coriônica humana (hCG). Por semelhanças estruturais com a *thyroid-stimulating hormone* (TSH), a hCG atua nos recetores tiroideus de TSH, com consequente aumento da tiroxina livre (T4L) e da triiodotironina livre (T3L). Por mecanismo de *feedback* negativo, há uma diminuição fisiológica da TSH.⁷ Assim, os valores de referência devem ser ajustados consoante o trimestre em que é feita a análise. A Associação Americana de Tiroide sugere que, no primeiro trimestre, o limite inferior da TSH deva ser reduzido em 0,4 mU/L enquanto que o limite superior deve ser reduzido em aproximadamente 0,5 mU/L relativamente aos valores de referência. Nos restantes trimestres os valores são semelhantes aos da mulher não grávida.⁸⁻¹²

Não existem dados sobre a prevalência de hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico em mulheres em idade fértil em Portugal. No entanto, um estudo de 2010 realizado em múltiplos hospitais portugueses mostra défices ligeiros a moderados de iodo nas mulheres grávidas. Este défice acentua-se nas regiões de interior de Portugal, mas também nas ilhas. Aproximadamente 25% das mulheres portuguesas têm défices severos de iodo.⁹ Perante estes resultados, a Direção-Geral de Saúde emitiu uma norma de orientação clínica referente ao aporte de iodo durante a gravidez, que recomenda a suplementação universal com iodo na pré-conceção, gravidez e período de amamentação, dado o défice de iodo estimado na população portuguesa.¹⁰ Contudo, e apesar da realidade portuguesa já descrita, a implementação universal da suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez sem o prévio conhecimento da função tiroideia da mulher pode induzir ou agravar alterações de função tiroideia em mulheres com disfunção tiroideia previamente não diagnosticada.¹¹ Apesar disso, atualmente não existe

uma indicação formal para realizar rastreio de alterações da função tiroideia em mulheres grávidas ou durante a pré-conceção no nosso país.

Uma vez que, atualmente, não é recomendado pelas organizações de saúde portuguesas um rastreio universal da disfunção tiroideia, é expectável que um grande número de mulheres com disfunção tiroideia não diagnosticada previamente não tenha acesso à vigilância e tratamento adequados durante a pré-conceção, gravidez e período pós-parto. Serve esta revisão para analisar as vantagens e desvantagens de um rastreio organizado de alterações da função tiroideia a todas as mulheres na pré-conceção e gravidez.

Métodos

A pesquisa bibliográfica foi feita com recurso às seguintes bases de dados: MEDLINE, *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *Cochrane*, *Bandolier*, *DARE*, *TRIP Database* e *Índex Revistas Médicas Portuguesas*. Destas bases de dados foram retiradas normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) e estudos de custo-benefício. Foram utilizados os seguintes termos MeSH: “*Pregnancy*”, “*Prenatal Care*”, “*Thyrotropin*”. Foram pesquisados artigos publicados entre janeiro de 2006 e janeiro de 2017 em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o Modelo PICO:

- **População** – mulheres em pré-conceção ou grávidas no primeiro trimestre;
- **Intervenção** – pesquisa de valores séricos de *thyroid-stimulating hormone* (TSH);
- **Comparação** – rastreio de alteração da função tiroideia apenas nas mulheres consideradas de risco (com base na norma da DGS sobre a avaliação e monitorização da função tiroideia⁷ ou rastreio universal;
- **Resultados** – alteração das práticas clínicas em vigor em Portugal.

Para avaliar a qualidade dos estudos e a força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da American Family Physician.¹²

Resultados

Foram identificados 157 artigos, dos quais nove cumpriam os critérios de inclusão e foram selecionados para este estudo: três normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas, dois estudos clínicos aleatorizados e dois estudos custo-benefício (Fig. 1).

Normas de orientação clínica (NOC)

Foram incluídas três NOC neste estudo.

Em 2006, a Fundação Britânica de Tiroide apenas recomendava o rastreio de doenças tiroideias a mulheres com antecedentes pessoais de: diabetes *mellitus* tipo 1; história de patologia tiroideia; doença tiroideia ativa; antecedentes familiares de doença tiroideia; bócio; e sintomas de hipotiroidismo (B, evidência moderada).¹³

Em 2012, a Endocrine Society publica nas *guidelines* relativas à disfunção tiroideia durante a gravidez que o rastreio de mulheres saudáveis não é recomendado (Nível I, fraca evidência).¹⁴

A Associação Americana de Tiroide publicou em 2017 as normas de diagnóstico de doença tiroideia durante a gravidez e

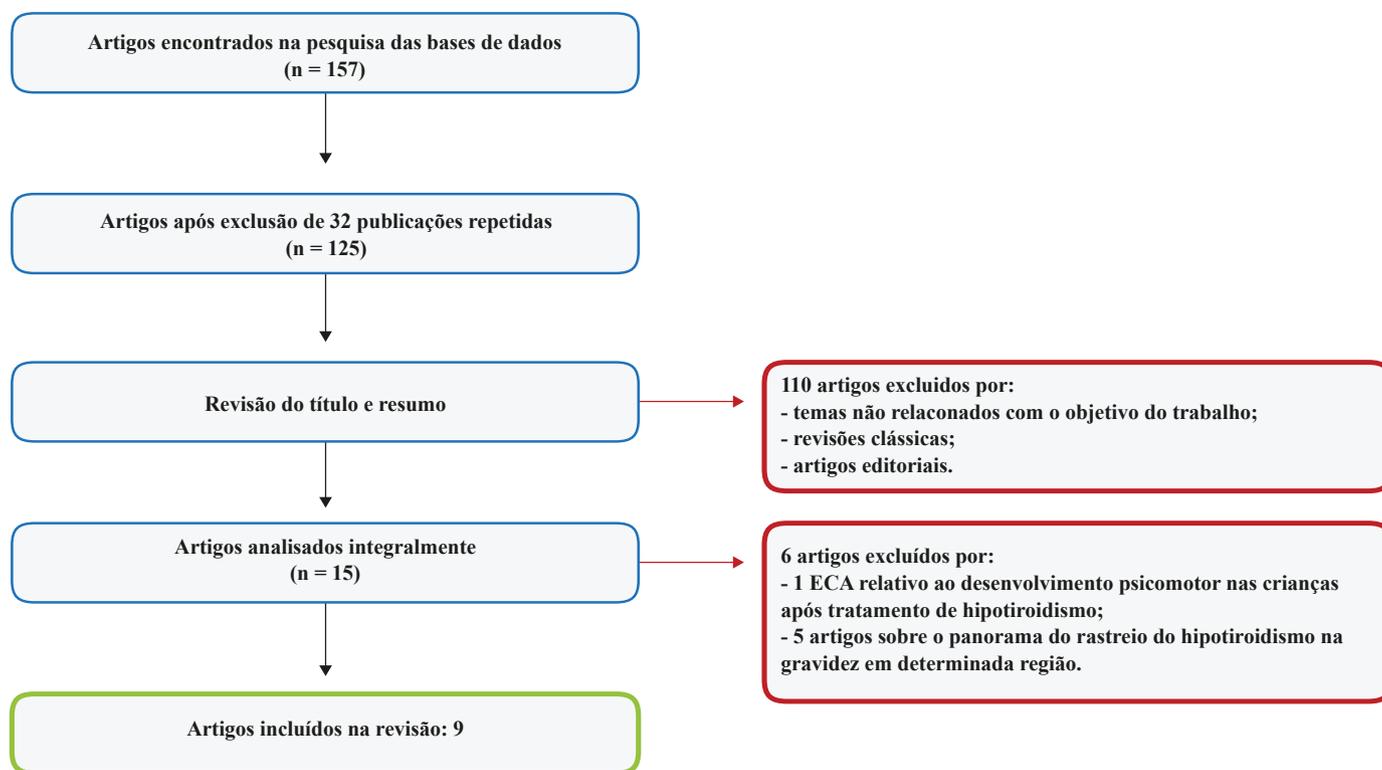


Figura 1. Seleção de artigos

ECA: ensaio clínico aleatorizado

período pós-parto. Segundo este documento, não há evidência suficiente para tomar uma posição a favor ou contra o rastreio universal durante o primeiro trimestre (Nível I, fraca evidência). Os autores não recomendam o rastreio universal da hormona T4L (Nível D, evidência moderada).⁸

Na Tabela 1 estão reunidas as principais recomendações das NOC consultadas.

Artigos Originais

Ensaio clínico aleatorizados

O primeiro estudo prospectivo e aleatorizado sobre este tema foi publicado em 2010 no *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM).¹⁵ Trata-se de um estudo italiano, multicêntrico, que incluiu 4562 mulheres no primeiro trimestre de gravidez, sem antecedentes conhecidos de patologia tiroideia. Foram feitos doseamentos de TSH, T4L e anticorpos anti-tiroideus no primeiro trimestre em todas as mulheres. As participantes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido a um rastreio de função tiroideia de acordo com fatores de risco para patologia tiroideia (às mulheres que não tinham indicação para realizar o rastreio neste grupo foi-lhes colhido sangue e analisado no período pós-parto), e o segundo a um rastreio universal de função tiroideia. Em cada um dos grupos, as mulheres foram subdivididas em dois grupos, aquelas que apresentavam um baixo risco de patologia tiroideia e as que tinham alto risco. Foram analisadas

e comparadas as complicações maternas e neonatais nos quatro subgrupos. Assim no grupo do rastreio universal de disfunção tiroideia, nomeadamente no subgrupo de mulheres de baixo risco para patologia tiroideia foi encontrada uma prevalência de hipotireoidismo de 2,5%. Nestas mulheres a probabilidade de terem um evento adverso na gravidez foi de 34,9%.

Foi necessário rastrear 36 mulheres para identificar uma mulher com alteração da função tiroideia (IC 95%: 27-48). O rastreio universal levou a uma redução de 2,48% dos eventos adversos na gravidez ($p = 0,012$); (*odds ratio* 0,43; IC 95% 0,25-0,7). Isto ocorreu porque as mulheres que, apesar do baixo risco, tinham disfunção tiroideia e fizeram rastreio universal, foram tratadas. Pelo contrário, no primeiro grupo as mulheres com disfunção tiroideia e baixo risco não foram identificadas e, consequentemente, não foram tratadas. O mesmo não se verificou nas mulheres com alto risco de disfunção tiroideia, uma vez que todas foram rastreadas e tratadas. Benefício de tratamento: o tratamento da disfunção tiroideia revelou-se muito benéfico, sendo necessário tratar 1,8 mulheres para evitar 1 evento adverso (IC 95%: 1,4-2,5).

Mais recentemente, foi realizado um outro estudo prospetivo, na China, com 1671 mulheres grávidas, divididas em dois grupos: rastreio universal com 675 grávidas e grupo de controlo com 996 grávidas (foi colhido sangue na consulta do primeiro trimestre, mas apenas analisado após o parto). O risco de aborto espontâneo foi menor no grupo do rastreio universal relativamente ao grupo

Tabela 1. Resumo das Normas de Orientação Clínica

Guideline	Orientação
British Thyroid Foundation (2006)	Rastreio apenas em função dos antecedentes pessoais.
The Endocrine Society (2012)	Não está indicado o rastreio de mulheres sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo.
American Thyroid Association (2017)	Não há evidência suficiente para recomendar o rastreio universal.

de controlo (3,1 vs 8,5%, OR = 0,343, 95% CI 0,21 – 0,56, $p < 0,001$).^{15,16}

Na **Tabela 2** estão reunidas as principais recomendações dos ensaios clínicos aleatorizados consultadas.

Estudos de custo-benefício

Em 2009, foi publicado um estudo de custo-benefício que comparou o rastreio universal e o rastreio apenas em mulheres com fatores de risco para patologia tiroideia. Foi encontrada uma menor proporção de filhos com QI inferior a 85 e 70 nas mulheres que realizaram o rastreio universal, sendo que esta diferença levou a um ganho de 589.3 QALYs (*quality-adjusted life year*). Os autores concluíram que o rastreio universal da disfunção tiroideia com o doseamento isolado de TSH pode ser custo-eficaz.¹⁷

Mais recentemente, foi realizado um outro estudo de custo-benefício que comparou três possíveis atitudes: (1) rastreio universal; (2) rastreio de mulheres com alto risco de doença autoimune da tiroide; (3) não realização de qualquer rastreio. Este foi o primeiro estudo a incluir apenas dados de estudo clínicos aleatorizados e a demonstrar o benefício em realizar o rastreio universal do hipotiroidismo de causa autoimune. O facto de este estudo se basear em dados obtidos após a realização de estudos clínicos aleatorizados permite inferir com maior exatidão a frequência e o tipo de eventos adversos que ocorrem nas três situações distintas. Este estudo concluiu que o rastreio universal é a atitude mais custo-eficaz. No entanto, também o rastreio apenas de mulheres com fatores de risco mostrou benefícios quando comparado com a não realização de qualquer rastreio. Para além disso, concluiu-se que o rastreio universal tinha um baixo custo por QALY.¹⁸

Revisão sistemática

Uma revisão sistemática sobre as doenças tiroideias durante a gravidez, publicada em 2012, analisou a literatura disponível relativamente ao hipertiroidismo e ao hipotiroidismo.¹⁹ Até à data, apenas um estudo randomizado tinha sido realizado com o objetivo de esclarecer se o rastreio universal seria a atitude mais indicada.¹⁵ Com base na existência de apenas um estudo randomizado, foi concluído que a evidência existente quanto à eficácia do rastreio universal das doenças tiroideias era contraditória. Para melhor esclarecimento desta questão são necessários mais estudos aleatórios e estudos relativos ao custo-benefício. A revisão discute também a dificuldade de introduzir o rastreio universal de forma eficiente, uma vez que a maior parte das mulheres grávidas tem a sua primeira consulta entre a oitava e a décima semana de gestação, sendo que idealmente a disfunção tiroideia deveria ser diagnosticada e tratada na pré-conceção.

Uma outra revisão sistemática sobre este tema publicada no mesmo ano releva a dificuldade de estabelecer um consenso sobre este tema, uma vez que a disfunção tiroideia na gravidez pode ter diferentes etiologias.²⁰ São apontados como fatores a favor do rastreio universal: a elevada prevalência da patologia tiroideia em mulheres em idade fértil; as complicações obstétricas que podem advir da ausência de diagnóstico e tratamento (infertilidade, morte fetal *in utero*, restrição crescimento intra-uterino, hipertensão na gravidez, descolamento da placenta anormalmente inserida e prematuridade fetal); e as possíveis consequências nos lactentes (nomeadamente as alterações no desenvolvimento psicomotor). Como argumentos contra o rastreio, os autores apresentam a potencial deteção de alterações fisiológicas que podem ser confundidas com alterações patológicas, como o hipotiroidismo subclínico. Esta revisão sistemática conclui que, em função da evidência existente, o rastreio universal deve ser realizado na pré-conceção (SIGN evidência B).

Discussão

Ao longo deste trabalho foi possível rever algumas das questões que mais dúvidas suscitam na orientação da disfunção tiroideia na pré-conceção e durante a gravidez. A existência de um número reduzido de artigos que cumpria os critérios de inclusão, a escassez de estudos aleatorizados e as dificuldades na interpretação dos resultados de estudos retrospectivos e transversais foram as principais limitações que encontramos. De ressaltar a importância de conhecer o tipo de populações incluídas nos estudos, nomeadamente em relação à existência de défices de iodo ou às políticas de suplementação com iodo durante a gravidez. Os dois estudos prospetivos e aleatorizados publicados apontam para a vantagem do rastreio universal. Também os estudos de custo-eficácia, ainda que escassos, parecem apontar para um benefício no rastreio universal, quer na fase de pré-conceção quer durante o primeiro trimestre de gestação.

A fraca qualidade da evidência ainda existente nesta área influenciou de forma muito pertinente as normas de orientação clínica atualmente em vigor. As normas mais recentes sobre o tema não aconselham o rastreio universal de disfunção tiroideia durante a gravidez ou na pré-conceção, mas os níveis de evidência apresentados por estas instituições são reconhecidamente baixos.

Dados os benefícios que parecem existir em termos de saúde no diagnóstico e tratamento atempados da disfunção tiroideia na pré-conceção e gravidez, mesmo que subclínica, e o baixo custo relativo do doseamento isolado de TSH, esta questão permanece pertinente. Por outro lado, a suplementação universal com iodo na pré-conceção e gravidez, recentemente introduzida em Portugal,

Tabela 2. Resumo dos Estudos Clínicos Aleatorizados

Referência	Intervenção	Resultados	Limitações do estudo	Nível de Evidência
Negro <i>et al</i> (2010) 4562 Mulheres	Rastreio patologia tiroideia em mulheres com fatores de risco para patologia tiroideia <i>versus</i> Rastreio universal de todas as mulheres grávidas	Rastreio universal permitiu redução do risco de eventos adversos obstétricos nas mulheres consideradas de baixo risco (OR 0,43, IC 0,26, 0,70) e que não seriam identificadas pelos fatores de risco de disfunção tiroideia	Subvalorização dos efeitos do rastreio universal nos resultados finais por limitação do tamanho amostral	1
Ma <i>et al</i> (2015) 1671 Mulheres	Foram rastreadas 675 mulheres grávidas <i>versus</i> 996 em grupo de controlo, cujas alterações foram apenas detetadas no pós-parto	Risco de aborto espontâneo menor no grupo de rastreio universal comparativamente a grupo controlo (3,1% vs 8,5%, OR = 0,343, 95% CI 0,21 – 0,56, $p < 0,001$)	Limitações na interpretação de resultados por diferenças entre grupos; randomização por <i>cluster</i> ; estudo não duplamente cego.	2

levantam questões relativamente às mulheres com patologia tiroideia previamente não diagnosticada.

Em conclusão, a literatura consultada apresenta dados contraditórios relativamente à pertinência do rastreio universal da disfunção tiroideia durante a gravidez e na pré-conceção. No entanto, os estudos mais robustos do ponto de vista metodológico, ainda que escassos, parecem apontar no sentido da vantagem do rastreio universal da disfunção tiroideia. Contudo, são necessários mais estudos clínicos aleatorizados e estudos de custo-benefício que fortaleçam esta conclusão. Devem ser ponderadas as vantagens e desvantagens clínicas, mas também financeiras, do rastreio universal. A decisão de rastrear todas as mulheres, idealmente na pré-conceção, deve ter em conta não só os custos imediatos, mas também os custos a médio e longo prazo que possam estar associados à ausência de rastreio.

Apesar destas limitações, há evidência suficiente para afirmar que todas as mulheres em pré-conceção ou durante o primeiro trimestre de gravidez devem realizar rastreio de disfunção tiroideia – Força de Recomendação B.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce NL. Thyroid testing during pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E1452–6. doi: 10.1210/jc.2011-0360.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol.* 1991; 35:41-6.
- Yim CH. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab.* 2016; 31:386-91.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and portpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:777-84. doi: 10.1210/jc.2011-2038.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:203-7.
- Andersen SL, Lauberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;8:497-504.
- Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170:329-39. doi: 10.1530/EJE-13-0672.
- Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Iodine intake in portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 631-5. doi: 10.1530/EJE-10-0449.
- Pereira A, Castelão C, Limbert E, et al. Aporte de iodo em mulheres na pré-conceção, gravidez e amamentação. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2013.
- Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016; 5:35-42. doi: 10.1159/000444254.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004; 69:548-56.
- British Thyroid Association. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006. [accessed Oct 2017] Available from: http://www.btf-thyroid.org/images/documents/tft_guideline_final_version_july_2006.pdf.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1699-1707. doi: 10.1210/jc.2009-2009.
- Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1391-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150.
- Thung SF, Funai ED, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200-67.e1-267.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.035.
- Doslou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1536-46. doi: 10.1210/jc.2011-2884.
- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post J, Fliers E, Bisschop P, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:360-73. doi: 10.1093/humupd/dms007.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Med Clin.* 2012; 139:509.e1-509.e11. doi: 10.1016/j.medcli.2012.06.004.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Avaliação da Deficiência de Iodo em Crianças de São Tomé e Príncipe



Angela Serafim^a, Ana Martins-Ferreira^b, Paula Serafim^c, Paulo Pedro^a, Célia Rodrigues^b, Miguel Coutinho^c, Teresa Figueiredo^c

^a Universidade do Algarve, CIMA, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Campus de Gambelas, Faro, Portugal.

^b Hospital de Loulé, Loulé, Portugal.

^c Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências Humanas e Sociais, Faro, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-08-24

Accepted/Aceite: 2018-10-18

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

África Ocidental

Bócio Endémico

Criança

Iodo/deficiência

R E S U M O

Introdução: As carências em iodo continuam a constituir um dos principais problemas de saúde pública no mundo, com um grave impacto social e económico. Este problema de escala global envolve cerca de 130 países, entre os quais São Tomé e Príncipe (STP). O presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência e a distribuição da deficiência do iodo na população infantil masculina de STP, em diferentes instituições de acolhimento.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo observacional, descritivo, do tipo transversal com uma amostra não probabilística (por conveniência) de 116 crianças. A idade das crianças avaliadas variou entre os 6 e os 17 anos, com uma média geral de idades de $11,1 \pm 3,2$ anos. A disponibilidade de iodo na população infantil foi avaliada em 6 distritos de STP, através de dois índices indiretos: (i) determinação da excreção urinária de iodo (ii) prevalência de bócio, avaliada por ecografia cervical.

Resultados: O presente estudo revelou que relativamente ao aporte de iodo, uma mediana de 109 $\mu\text{g/L}$ (P20: 78,2 $\mu\text{g/L}$ e P80: 140,3 $\mu\text{g/L}$), com 16,4% das crianças $< 50 \mu\text{g/L}$ e 40,5% $< 100 \mu\text{g/L}$. Se considerarmos a faixa etária dos 6 - 12 anos, verifica-se que 15,6% das crianças apresentam iodúrias $< 50 \mu\text{g/L}$, passando esta percentagem para 17,9 na faixa etária dos 13 - 17 anos. Estes valores cumprem com os critérios da OMS como região suficiente em iodo. Por outro, lado determinou-se uma prevalência de bócio em função da idade de 29,7% e em função da área de superfície corporal (ASC) de 44,6%, a qual é bastante superior ao *cutt-off* estabelecido pela OMS (5%).

Conclusão: Os resultados obtidos levam-nos a concluir que a deficiência de iodo e a prevalência do bócio endémico em São Tomé e Príncipe, constituem na atualidade um problema de saúde pública e será necessário assegurar que as intervenções efetuadas sejam eficientemente monitorizadas para promoverem a erradicação do bócio endémico sem riscos de hipertiroidismo.

Keywords:

Africa, Western

Child

Goiter Endemic

Iodine/deficiency

Assessment of Iodine Deficiency in São Tomé e Príncipe Children

A B S T R A C T

Introduction: Iodine deficiency still constitutes one of the major public health problems in the world, having a serious social and economic impact. This global problem involves about 130 countries, including São Tomé and Príncipe (STP). The aim of the present study was to determine the prevalence and distribution of iodine deficiency in male children within different host institutions of STP.

Material and Methods: A descriptive, cross-sectional observational study was conducted with a non-probabilistic sample (for convenience) of 116 children. Children were aged from 6 to 17 years, with an overall mean age of 11.1 ± 3.2 years. Iodine intake was evaluated in 6 districts of STP,

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: aserafim@ualg.pt (Maria Angela Pereira Serafim)

Universidade do Algarve, CIMA, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Campus de Gambelas.

8005-139 Faro

Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180076>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

through two indirect indices: (i) urine iodine (UI) determinations (ii) prevalence of goiter evaluated by cervical ultrasound.

Results: The global median UI value was 109 µg/L (P20: 78.2 µg/L and P80: 140.3 µg/L), with 16.4% of children <50 µg/L and 40.5% <100 µg/L. Considering children aged 6 - 12 years, 15.6% showed UI <50 µg / L, while in group aged 13-17 years this percentage increased to 17.9%. These values fulfill WHO criteria of sufficient region in iodine. On the other hand, the goiter prevalence against age was 29.7% and against Body Surface Area (BSA) was 44.6%, which is much higher than the cut-off established by the WHO (5%).

Conclusion: The iodine deficiency and endemic goiter in STP are currently a public health problem. Therefore, it will be necessary to ensure that the interventions carried out are efficiently monitored, in order to eradicate endemic goiter, without risks of hyperthyroidism.

Introdução

As carências em iodo continuam a constituir um dos principais problemas de saúde pública no mundo, com um grave impacto social e económico.^{1,2} A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 13% da população mundial está afetada por doenças cuja etiologia é a falta de iodo.³ Também o International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCDD), atualmente designado por Iodine Global Network (IGN) refere que, cerca de 2 bilhões de pessoas e acima de 260 milhões de crianças em idade escolar têm um aporte deficiente de iodo.⁴ Assim, trata-se inequivocamente um problema de saúde pública.

A tiróide concentra 99% do iodo disponível no organismo,⁵ pelo que a depleção de iodo é a causa principal de patologia tiroideia. O iodo é um oligoelemento essencial e chave para a síntese das hormonas da tiróide: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Está presente em quantidades relativamente constantes em águas salgadas, mas a sua distribuição na terra e em águas doces é desigual, o que particulariza a importância da fonte de alimentos com iodo.

Estudos recentes, referem que alimentos biogénicos ambientais podem causar bócio atuando diretamente ao nível da glândula tiroideia, mas podem também atuar indiretamente alterando os mecanismos regulatórios da glândula tiróide e do metabolismo periférico e excreção das hormonas tiroideias. Diferentes estudos sugerem que o aporte de substâncias biogénicas existentes em determinados alimentos tais como, o milho-miúdo, couve, sorgo e mandioca podem provocar bócio.⁶ Como acontece com todos os nutrientes, as recomendações da ingestão de iodo variam ao longo da vida. Assim, a dose diária recomendada para crianças entre os 0 e os 5 anos é de 90 µg, para crianças entre os 6 e os 12 anos de 120 µg, para adolescentes e adultos é de 150 µg e para grávidas e lactantes de 250 µg.^{7,8} Se esses níveis não forem atingidos numa determinada região, um amplo espectro de alterações funcionais pode ocorrer.

As patologias mais importantes e também mais comuns de défice de iodo são o bócio e o hipotiroidismo. Porém, no desenvolvimento fetal e infantil, as potenciais consequências são mais graves: danos cerebrais, anomalias congénitas, surdez, atraso mental e cretinismo.⁹ Por outro lado, nas regiões onde a deficiência for ligeira ou moderada a endemia tende a ser subavaliada, pois ocorrem alterações mais subtis, como hipotiroidismo subclínico, baixo rendimento escolar, aumento da mortalidade perinatal e infantil e estagnação socioeconómica.¹⁰⁻¹² Alguns estudos têm demonstrado uma relação entre o consumo apropriado de iodo e o desenvolvimento cognitivo¹³ e uma conexão entre deficiência de iodo e os distúrbios de défice de atenção.¹⁴ Outros autores também associaram a deficiência em iodo a uma perda global de 10-15 pontos de quociente de inteligência (QI) ao nível da população, referindo como uma importante causa de dano cerebral e atraso mental prevenível.^{2,15,16} A OMS, o Fundo das Nações Unidas para

a Infância (UNICEF) e o ICCIDD têm estabelecido uma série de critérios para definir o grau de deficiência de iodo como problema de saúde pública, critérios para monitorização dos programas de intervenção e critérios para garantia da sua eliminação sustentável.^{3,17} Relativamente à deficiência de iodo em São Tomé e Príncipe (STP) não existem quaisquer dados publicados em revistas com arbitragem científica, embora tenha sido realizado um estudo epidemiológico em 1993,¹⁸ envolvendo inquérito num universo 2011 crianças, a nível nacional, em idade escolar dos 6 aos 12 anos e posteriormente um outro estudo em 2001,¹⁹ envolvendo um universo de 4875 crianças dos 6 aos 14 anos. Os resultados destes estudos mostraram que a prevalência de bócio total e visível aumentou entre 1993 e 2001, de 50% para 62,8% apesar de ter sido implementado a intervenção com sal iodizado em 1997. De facto, o Ministério da Saúde elaborou um programa de controlo da deficiência de iodo, nomeadamente com a distribuição de cápsulas de óleo iodado a toda a população vulnerável a deficiência, respetivamente crianças em idade escolar e mulheres em idade fértil; elaboração e aprovação do Decreto Lei nº 55/96 que estabelece a obrigatoriedade de consumo humano e animal de sal iodado, com um nível de 60 ppm mínimo e 100 ppm máximo, de iodato de potássio.

Importa no entanto salientar, que atualmente não existem dados para uma avaliação do estado de erradicação da deficiência de iodo como problema de saúde pública em STP e da promoção da sustentabilidade da erradicação.

Em STP existe um grande número de crianças que passam a maior parte do seu dia na rua sem supervisão parental. Estas crianças, denominadas “crianças em situação de rua” carecem de uma família capaz de responder às suas necessidades, sendo estas muito vulneráveis à desnutrição, ao abandono escolar e ao uso de drogas. Existem várias instituições da sociedade civil que se ocupam destas crianças em risco, em regime de internato ou externato (Associação de Reinserção das Crianças abandonadas e em situação de risco – ARCAR, Fundação Novo Futuro e Santa Casa da Misericórdia de São Tomé e Príncipe).²⁰ É sobre esta população de crianças institucionalizadas que este estudo incide.

De este modo, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência e a distribuição da deficiência de iodo na população infantil masculina de STP, em diferentes instituições de acolhimento.

Material e Métodos

Tipo de estudo e caracterização da amostra

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, do tipo transversal com uma amostra não probabilística (por conveniência), que avaliou crianças do sexo masculino provenientes de famílias desestruturadas e em situação socioeconómica muito precária, ou seja, “crianças em situação de rua” que foram

acolhidas por instituições da sociedade civil em regime de internato ou externato (Associação de Reinserção das Crianças abandonadas e em situação de risco – ARCAR, Fundação Novo Futuro e Santa Casa da Misericórdia de São Tomé e Príncipe).

Foram selecionados diferentes grupos de crianças entre os 6 e os 17 anos, de três instituições a atuar nas três regiões de STP que englobam os diferentes distritos: região Noroeste (distritos de Lobata e Lembá), região Centro (distritos de Água Grande e Mé-Zochi) e região Sudeste (distritos de Cantagalo e Caué). Para o cálculo da amostra assumiu-se uma prevalência teórica da deficiência de iodo de 50% (pela inexistência de estudos prévios) e um nível de confiança de 95%. No cálculo da amostra para um erro de 5%, foi necessária uma amostra de cerca de 116 indivíduos da população em estudo.

Foi obtido consentimento informado dos responsáveis pelas instituições e quando possível dos encarregados de educação das crianças e garantida a proteção e confidencialidade dos dados pessoais e de saúde.

Recolha de dados

A recolha e tratamento dos dados seguiram as indicações da Declaração de Helsínquia. A recolha dos dados foi efetuada entre junho e agosto de 2017, correspondente à estação seca (conhecida por gravana) e coincidente com o período de férias letivas.

Foi aplicado um questionário contendo variáveis epidemiológicas e fisiopatológicas reconhecidas como relevantes na análise da deficiência de iodo,^{21,22} com o objetivo de conhecer, entre outras informações, dados pessoais (idade, distrito, sucesso escolar – avaliado pela transição de ano letivo), história familiar e patologias associadas (casos de bócio visível ou outras deficiências, como surdez, mutismo, atraso mental, outros). O questionário foi realizado por uma médica e uma enfermeira.

De cada criança foram obtidos os dados antropométricos (peso e altura), fazendo uso de procedimentos padronizados. Assim, o peso corporal foi aferido por meio de uma balança digital da marca AEG PW5653 com capacidade para 150 kg e precisão de 100 g, em posição ortostática no centro da balança, descalços e com roupas leves. Para a medida da altura utilizou-se fita métrica inextensível (fixada em paredes lisas), em posição vertical, eretos, com os pés paralelos e calcanhares, ombros e nádegas encostados na parede e mãos espalmadas sobre as coxas, tendo sido registada em centímetros, com aproximação às décimas.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula $IMC (kg/m^2) = peso (kg) / altura^2 (m^2)$ e a área de superfície corporal (ASC) foi determinado pela equação de Dubois e Dubois:²³ $ASC (m^2) = peso (kg) 0,425 \times altura (cm) 0,725 \times 71,84 \times 10^{-4}$.

Procedeu-se à caracterização do estado de nutrição das crianças através do índice altura para idade (A/I) e do índice massa corporal para a idade (IMC/I), de referir que o índice peso para idade não foi determinado, pois não é considerado adequado para monitorizar o crescimento após a infância.^{24,25} A presença ou ausência de subnutrição foi obtida através do *z-score* de A/I e de IMC/I, utilizando como referência as curvas de crescimento da OMS para crianças das faixas etárias em estudo (<http://www.who.int/growthref/>). Classificou-se o estado nutricional de cada uma das crianças de acordo com os valores de corte pré-definidos.

Índices indiretos na avaliação da disponibilidade de iodo

Para avaliar a disponibilidade de iodo na população estudada, foram empregues índices indiretos: a determinação da excreção urinária de iodo e a prevalência de bócio por ecografia cervical.

A concentração de iodo na urina (a excreção renal correspon-

de a mais de 90% das perdas e é equivalente à ingesta nutricional) é, atualmente, o marcador bioquímico mais utilizado para a avaliação da deficiência em iodo; além de seu valor diagnóstico, é mais barata e tecnicamente mais simples que outros testes empregados para avaliar a deficiência de iodo, como dosagens séricas de TSH e tiroglobulina.

As amostras de urina foram recolhidas em frascos de plásticos de 50 mL, identificadas e transportadas para o laboratório, armazenadas a -20°C e doseadas no próprio dia.

Para a determinação das iodúrias foi utilizado o método colorimétrico recomendado pela OMS, UNICEF, ICCIDD⁹ para estudos epidemiológicos, utilizando o método de Sandell-Kolthoff baseado na deteção indireta do iodo pela monitorização da redução do sulfato cérico amoniacal, após digestão das amostras com persulfato de amónio e que depende do iodo como catalizador. O coeficiente de variação da determinação da concentração de iodo foi de 3,34%.

A interpretação das iodúrias para definir o estado de suficiência em iodo da população seguiu os critérios OMS, UNICEF e ICCIDD⁹ que se baseiam na mediana do conteúdo de iodo urinário em µg/L (entre 100-200 µg/L) e na frequência de iodúrias abaixo dos 50 µg/L (menos de 20% ou em alternativa um P20 de iodúria acima de 50 µg/L).

Na avaliação por ecografia, a qual permite uma determinação mais precisa do volume tiroideu, foi utilizado um ecógrafo *GE Healthcare VSCAN Portable Ultrasound*, equipado com transdutor linear de alta resolução de 7,5 a 10 MHz. Os exames foram realizados com o transdutor de 4 cm, utilizando-se o transdutor de 6 cm para medir a dimensão crâniocaudal da tiróide. As medições foram realizadas com as crianças sentadas em posição vertical numa cadeira de encosto duro com as costas e os ombros retos, o pescoço suavemente hiperextendido. Para cada lobo da tiróide, as dimensões antero-posterior e mediolateral perpendicular máximas foram medidas numa imagem transversal, sem incluir o istmo, enquanto o diâmetro crâniocaudal máximo de cada lobo foi medido numa imagem longitudinal.

Para o cálculo do volume da tiróide, foi utilizada a fórmula: diâmetro antero-posterior x diâmetro mediolateral x diâmetro crâniocaudal x 0,479 de cada lobo.⁹ O volume total foi obtido somando-se os valores de cada lobo. O istmo não foi incluído. Todas as crianças foram examinadas pelo mesmo médico com uma variação intra-observador de 4,2%.

Foi considerada a presença de bócio, quando os valores do volume da tiróide obtidos por ecografia em função da idade e da área de superfície corporal (ASC), se encontrassem acima dos valores de referência para o percentil 97 numa população controlo (sem deficiência de iodo).²⁶

Análise dos dados

A análise estatística foi efetuada no programa SPSS[®] Statistics, v. 21 e Microsoft[®] Excel 2010. Primeiramente foi realizada uma análise estatística descritiva. Para as variáveis categóricas (nominais e ordinais) foram determinadas as frequências absolutas e relativas; para as variáveis numéricas determinaram-se as medidas de localização central e de dispersão. Posteriormente foi calculada a frequência absoluta e a prevalência de complicações entre os indivíduos da amostra.

As correlações entre a iodúria e o volume da tiróide com a idade e medidas antropométricas foram estudadas através do coeficiente de correlação de Spearman. Foi considerado um $p < 0,01$ a fim das análises serem consideradas estatisticamente significativas.

Resultados

Caracterização da população

As medidas de tendência central e de dispersão das variáveis idade, dados antropométricos, distrito, zona, aproveitamento escolar e hábitos alimentares, das crianças do sexo masculino da população em estudo estão resumidas na [Tabela 1](#).

A idade das crianças avaliadas variou entre os 6 e os 17 anos, com uma média geral de idades de $11,1 \pm 3,2$ anos. Se considerarmos duas faixas etárias, de acordo com as necessidades de iodo (6-12 anos e 13-17 anos), verifica-se que a faixa etária dos 6-12 anos é mais representativa, correspondendo a 66,4% da população estudada ([Tabela 1](#)).

Quanto à distribuição relativa da amostra da população pelos diferentes distritos, verifica-se que os distritos de Mé-Zóchi e Água Grande foram os locais onde o número de crianças avaliadas foi superior, respetivamente 43,1% e 22,4%, correspondendo aos

distritos com maior densidade populacional, e também com maior população infantil em idade escolar. Sendo a maioria das crianças de zonas rurais (64,7%) ([Tabela 1](#)).

O aproveitamento escolar das crianças de ambas as faixas etárias mostrou que cerca de 30% das crianças não têm aproveitamento escolar.

As prevalências de desnutrição expressas pelo desvio padrão dos índices IMC/I (<-2 *z-score*, indicador de desnutrição aguda) e A/I (<-2 *z-score*, indicador de desnutrição crónica) variaram amplamente. O índice IMC/I mostrou que cerca de 50,0% das crianças estudadas apresentavam desnutrição aguda, verificando-se que 42,0% das crianças da faixa etária entre os 6 e os 12 anos encontravam-se nessa condição, aumentando essa prevalência para 70,8% na faixa etária entre os 13 e os 17 anos ([Tabela 2](#)).

Por outro lado, na aplicação do índice A/I, verificou-se que 27,0% da população estudada apresentaram défice de estatura, com 26,0% e 29,2% das crianças nestas condições nas faixas etá-

[Tabela 1](#). Características da população estudada.

	N (%)	Média ± SD	Intervalo (mín.-máx.)
Idade			
6-12 anos	77 (66,4%)	9,32 ± 2,17	
13-17 anos	39 (33,6%)	14,71 ± 1,08	
Dados antropométricas por faixa etária			
6-12 anos			
Altura (m)		1,29 ± 0,12	1,0 – 1,6
Peso (kg)		24,06 ± 5,51	12,0 – 35,3
IMC (kg/m ²)		14,24 ± 1,80	10,4 – 19,6
ASC (m ²)		0,33 ± 0,05	0,2 – 0,5
13-17 anos			
Altura (cm)		1,58 ± 0,08	1,4 – 1,7
Peso (kg)		40,53 ± 9,96	27,0 – 60,3
IMC (kg/m ²) ^a		15,86 ± 2,26	12,5 – 21,4
ASC (m ²) ^b		0,48 ± 0,06	0,4 – 0,6
Distritos			
1. Água Grande (São Tomé (São Tomé e Príncipe)	26 (22,4%)		
2. Cantagalo (Santana)	12 (10,3%)		
3. Caué (São João dos Angolares)	10 (8,6%)		
4. Lembá (Neves)	7 (6,1%)		
5. Lobata (Guadalupe)	11 (9,5%)		
6. Mé-Zóchi (Trindade)	50 (43,1%)		
Zona			
Urbana	41 (35,3%)		
Rural	75 (64,7%)		
Aproveitamento escolar por faixa etária			
6-12 anos			
Com aproveitamento	55 (71,4%)		
Sem aproveitamento	22 (28,6%)		
13-17 anos			
Com aproveitamento	27 (69,2%)		
Sem aproveitamento	12 (30,8%)		

^a IMC - índice de massa corporal (IMC (kg/m²) = peso / altura²)

^b ASC - área de superfície corporal²² (ASC (m²) = peso^{0,425} x altura^{0,725} x 71,84 x 10⁻⁴)

Tabela 2. Estado nutricional obtido através dos índices IMC para a idade (IMC/I) e altura para a idade (A/I) segundo os valores críticos da OMS (2007), por faixa etária das crianças do sexo masculino em instituições de acolhimento de São Tomé e Príncipe.

Índice	Faixa etária (anos)	n	Estado nutricional			
			Valores críticos de z-score ^a (%)			
			< -3 (Magreza acentuada)	≥ -3 a < -2 (Magreza)	≥ -2 a < -1 (Eutrofia)	≥ -1 a < +1 (Eutrofia)
IMC para a idade (IMC/I)	6-12	77	20,0	22,0	22,0	36,0
	13-17	39	33,3	37,5	8,3	20,8
	Total	116	24,3	27,0	17,6	31,1
Altura para a idade (A/I)	6-12	77	< -3 (Muito baixa estatura para a idade)	≥ -3 a < -2 (Baixa estatura para a idade)	≥ -2 a < -1 (Estatura adequada para a idade)	≥ -1 a < +1 (Estatura adequada para a idade)
	13-17	39	2,0	24,0	30,0	44,0
	Total	116	0,0	29,2	41,7	29,2
			1,4	25,7	33,8	39,2

^aReferência da OMS para crescimento de crianças em idade pré-escolar e adolescentes: <http://www.who.int/growthref/en/>

rias 6-12 e 13-17 anos, respetivamente (Tabela 2).

Iodúria

Na Fig. 1 encontram-se os histogramas mostrando a distribuição dos valores de iodo urinário no total da população estudada e por faixa etária das crianças do sexo masculino em instituições de acolhimento de STP.

A avaliação do teor em iodo na urina das crianças em estudo mostrou que na maioria das amostras não foram detetadas quaisquer deficiências em iodo, de acordo com os critérios epidemiológicos de avaliação do iodo nutricional⁹, tendo sido encontrada uma mediana de 109,3 µg/L (P20: 78,2 µg/L e P80: 140,3 µg/L), com 16,4% das amostras com valores inferiores a 50 µg/L.

Se considerarmos a faixa etária dos 6-12 anos, verifica-se que 15,6% das crianças apresentam iodúrias inferiores a 50 µg/L,

passando esta percentagem para 17,9 na faixa etária dos 13-17 anos.

Volume da tiróide

Na Tabela 3 encontram-se a prevalência de bócio em função da idade e da ASC, utilizando como referência o percentil 97 numa população controlo.²⁶

A prevalência de bócio em função da idade foi distinta da calculada em função da ASC (Tabela 3). De facto, a prevalência de bócio em função da idade mostrou uma percentagem de 29,7%, sendo que os maiores valores de percentagem relativa ocorreram na faixa etária dos 13-17 anos, com 33,3% das crianças a manifestarem volume da tiróide acima dos valores de referência, enquanto que na faixa etária dos 6-12 anos observou-se uma percentagem de 28,0%. Por outro lado, se considerarmos prevalência de bócio

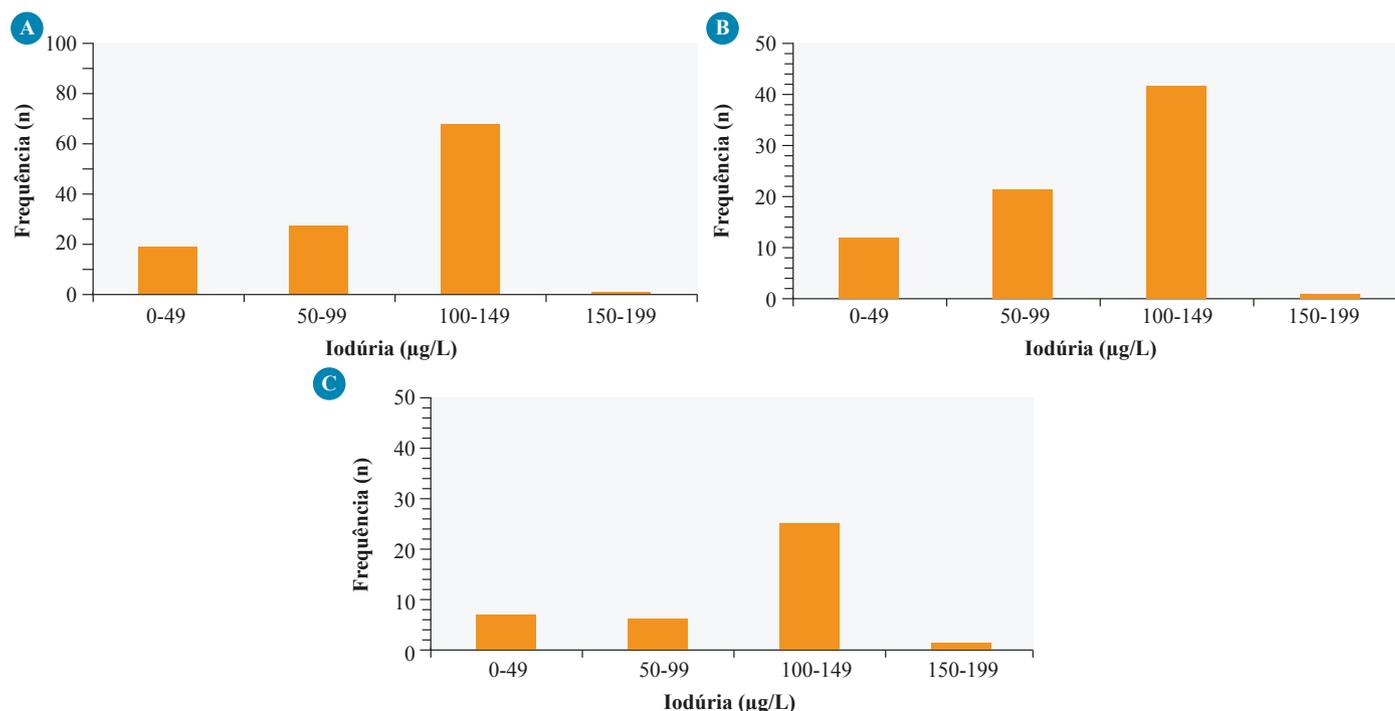


Figura 1. Distribuição dos valores de iodo urinário no total da população estudada e por faixa etária das crianças do sexo masculino em instituições de acolhimento de São Tomé e Príncipe.

A) Total da população estudada; B) faixa etária dos 6 aos 12 anos; C) faixa etária dos 13 aos 17 anos

Tabela 3. Prevalência de bócio das crianças do sexo masculino em instituições de acolhimento de São Tomé e Príncipe em função da idade e de ASC, utilizando como referência o percentil 97 numa população controle.²⁵

	Prevalência de bócio/Idade (%)	Prevalência de bócio/ASC (%)
6-12 anos	28,0	52,0
13-17 anos	33,3	29,2
Total	29,7	44,6

ASC - área de superfície corporal

em função da ASC, verifica-se uma prevalência superior no total da população estudada (44,6%), com a faixa etária dos 6-12 anos a apresentar uma prevalência de 52,0% comparativamente com 29,2% encontrada na faixa etária dos 13-17 anos.

Análise de correlação

A correlação existente entre a idade, medidas antropométricas, iodúria e volume da tiróide (Tabela 4), mostrou que a idade das crianças em estudo correlaciona-se positivamente e significativamente com todas as variáveis antropométricas e com o volume da tiróide ($p < 0,01$). Por outro lado, o volume da tiróide correlaciona-se positivamente e significativamente com todas as variáveis antropométricas, exceto com o IMC e inversamente com a concentração de iodo na urina ($p < 0,01$).

Discussão

A concentração de iodo urinário é recomendada pela OMS como principal indicador de impacto na avaliação da eficiência dos programas de iodização do sal.^{2,17} Além disso, constitui o marcador bioquímico mais utilizado para a compreensão da deficiência de iodo, devido ao seu alto valor diagnóstico e fácil implementação em relação a outros métodos de análise disponíveis, tais como dosagem sérica de hormonas tiroideas ou captação de iodo radioativo.

Considerando a alta vulnerabilidade das crianças em idade escolar ao desenvolvimento de distúrbios por deficiência de iodo, especialmente em relação aos prejuízos no desenvolvimento cerebral e atraso mental, este foi o primeiro estudo, em STP, a avaliar a magnitude da carência nutricional em iodo na faixa etária (6 aos 17 anos), após a implementação das medidas a longo prazo estabelecidas desde 1997, através da Legislação nacional de 1996 (Decreto-lei nº55/96 que estabelecem a obrigatoriedade do consumo do sal enriquecido com iodo em toda a população, com nível de 60 ppm mínimo e 100 ppm máximo de iodato de potássio), bem como a suplementação nutricional feita através da distribui-

ção de cápsulas de óleo iodado às mulheres em idade fértil e às crianças.

O presente estudo revelou relativamente ao aporte de iodo, avaliados indiretamente através da medição de iodo urinário, que a mediana da concentração urinária de iodo nas crianças do sexo masculino em idade escolar em STP foi de 109 µg/L. Assim, os objetivos das medidas implementadas podem ser considerados cumpridos, tendo em consideração os critérios de adequação proposto pela OMS, UNICEF, ICCIDD,⁹ os quais estabelecem uma mediana na faixa de 100 a 200 µg/L para o estado de suficiência em iodo na população. Além disso, apenas 16,4% das crianças apresentaram < 50 µg/L (contra o limite superior de 20%) e 40,5% < 100 µg/L (contra o limite superior de 50%). De referir, no entanto que embora não cumprindo com critérios de “região com carência de iodo”, apresentam valores percentuais muito perto dos limites considerados. Estes resultados podem indicar, que a prevalência ainda expressiva de deficiência de iodo é suficiente para acarretar manifestações nocivas à saúde da população, como redução do crescimento estato-ponderal, aumento da mortalidade infantil, hipotireoidismo subclínico e, principalmente, prejuízo do desenvolvimento cerebral e atraso mental.

Ao compararmos os resultados obtidos de iodúrias na população infantil do sexo masculino de STP com outros estudos (Tabela 5), verifica-se que os valores encontrados mostram uma carência de iodo semelhante à média da encontrada nos países africanos (39%).²⁸ De referir, que entre os países africanos, a mediana de iodúria encontrada no presente estudo foi semelhante à registada na Guiné Bissau por Carvalho *et al*,²⁹ mas inferior à registada noutros países como Tanzânia³⁰ e Tunísia.³¹ Se compararmos com países asiáticos verifica-se, que os valores obtidos foram inferiores aos encontrados na China³² e no Nepal³³ mas superiores aos registados no Tajiquistão³⁴ (Tabela 5).

Relativamente à prevalência de bócio este estudo mostrou uma prevalência em função da idade de 29,7% e em função da ASC de 44,6%. Esta diferença encontrada na prevalência em função da idade e da ASC, deve-se ao facto de que no cálculo da ASC, é considerado o peso e altura de cada indivíduo independente da idade e desta forma obtemos uma medida mais relacionada com os níveis de desnutrição crónicos. Pelo que, se considera que a prevalência em função de ASC seja mais adequada a esta população de crianças.

De referir, que a prevalência de bócio determinada é bastante superior ao *cutt-off* estabelecido pela OMS (5%), estando em concordância com os últimos estudos de prevalência total de bócio em África de 28,3%.³⁵ Assim, os resultados obtidos sugerem que a deficiência de iodo neste país continua a ser um problema de saúde pública.

Apesar dos dados de iodúrias obtidos corroborarem com a

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Spearman entre a idade, medidas antropométricas, concentração de Iodo urinário e o volume da tiróide nas crianças do sexo masculino em instituições de acolhimento de São Tomé e Príncipe.

	Idade	Altura	Peso	IMC ^a	ASC ^b	Iodúria	V.T. ^c
Idade	1						
Altura	0,900*	1					
Peso	0,793*	0,906*	1				
IMC	0,337*	0,416*	0,736*	1			
ASC	0,858*	0,966*	0,984*	0,626*	1		
Iodúria	0,059	0,074	0,013	-0,033	0,038	1	
V.T.	0,484*	0,359*	0,322*	0,140	0,345*	-0,408*	1

* Significativo para $p < 0,01$ (para $n = 116$, r é significativo para valores superiores a 0,254); ^aIMC - índice de massa corporal; ^bASC - área de superfície corporal; ^cV.T. - volume da tiróide

avaliação ecográfica, na medida em que se verifica uma correlação inversa entre o volume da tiróide e a concentração de iodo na urina (Tabela 4), os valores obtidos da mediana em ambas as faixas etárias, sugerem uma ingestão adequada de iodo segundo os critérios da OMS, UNICEF, ICCIDD.⁹ Esta discrepância entre a prevalência de bócio e os valores da iodúria encontrados pode estar relacionada com as diferenças genéticas no crescimento e desenvolvimento bem como podem refletir fatores ambientais, incluindo diferentes hábitos alimentares muito relacionados com as medidas de iodúria.²⁶ Por outro lado, estudos mostram que a prevalência de bócio responde lentamente ao aumento da ingestão de iodo, com um atraso de seis meses a vários anos, dependendo de muitos fatores. De facto, a tiróide aumentada em crianças com deficiência de iodo nos primeiros anos de vida pode não regredir completamente após a introdução do sal iodado.³⁶ Também, na faixa etária mais alta (12-17 anos) o efeito do aumento do metabolismo de iodo em juvenis, pode levar a um aumento da glândula tireóide.³⁰ Assim, os resultados sugerem a prevalência de bócio encontrada possa refletir a lenta regressão dos bócios resultante da carência de iodo na primeira infância.

A prevalência de bócio em STP, quando comparada com outros valores obtidos em países africanos, encontra-se na mesma ordem de grandeza que a encontrada por Abebe *et al*³⁷ num estudo na Etiópia. No entanto, outros autores encontraram prevalências muito superiores em determinadas zonas deste país^{38,39} (Tabela 5).

Noutro estudo, realizado nas ilhas Zanzibar na Tanzânia³⁰ verificou-se que após 12 anos de início do programa de iodização do

sal, houve uma melhoria considerável do nível de iodo nutricional ingerido, observando-se um decréscimo de 61% para 12,3% em 27 distritos que eram anteriormente endémicos para bócio.

De referir que, em alguns países em que foi implementada a fortificação com iodo, tem vindo a ser reportado um aporte excessivo. O excesso de iodo vem relatado com aumento de risco para hipertiroidismo e doenças autoimunes da tiróide. De facto, Sarfo-kantanka⁴⁰ no Gana central, Doggui *et al*³¹ na Tunísia e Chen *et al*³² na China, observaram um aumento significativo de hipertiroidismo após iodização.

De facto, a iodização do sal constitui um método eficaz para aumentar a ingestão de iodo numa comunidade. A adição de iodo durante a embalagem ou processamento de sal é um meio eficaz e tecnicamente fácil e de baixo custo. A “dose” habitual situa-se entre 10 e 50 mg de iodo / kg de sal (cloreto de sódio) como iodeto de potássio ou iodato. A quantidade ideal a ser adicionada para um determinado país ou região pode ser calculada a partir do consumo diário de sal *per capita*, da quantidade de iodo consumida de outras fontes e de qualquer perda de iodo entre a produção e o consumo.⁴¹

Os resultados deste estudo levado a cabo em STP, mostram que embora se trate de uma região insular e portanto com proximidade do mar, esta parece não ter qualquer impacto no *status* do iodo. Estes dados estão de acordo com os de Limbert *et al*,⁴² em crianças em idade escolar nas ilhas dos Açores e Madeira que apresentam um risco aumentado de deficiência de iodo, confirmando que a proximidade do mar não é determinante.

Tabela 5. Valores de iodúrias (µg/L) e bócio reportados em vários países nos últimos 10 anos.

Local	Iodúrias (µg/L)	Bócio	Referência
Global	29,8% tem carência de iodo		Andersson <i>et al</i> , 2012 ²⁸
África	39% tem carência de iodo		Andersson <i>et al</i> , 2012 ²⁸
Etiópia		29,1%	Abebe <i>et al</i> , 2017 ³⁷
Etiópia Norte		62,1%	Tigabu <i>et al</i> , 2017 ³⁸
Etiópia Sul		54,8% ♀ 45,2% ♂	Wolka <i>et al</i> , 2014 ³⁹
Guiné -Bissau	Mediana: 110 7,3% < 50	73,5%	Carvalho <i>et al</i> , 2017 ²⁹
São Tomé e Príncipe	Mediana: 109 16,4% < 50	44,6%	Presente estudo
Tanzânia	Mediana: 204 10,5% < 50	6,9%	Assey <i>et al</i> , 2009 ³⁰
Tunísia	Mediana: 220 3,1% < 50		Doggui <i>et al</i> , 2017 ³¹
Ásia			
China	Mediana: 298	9,7%	Chen <i>et al</i> , 2017 ³²
Índia			
Rajoouri		18,87%	Gupta <i>et al</i> , 2016 ³⁹
Pouch		9,70%	
Nepal			
Teratum	Mediana: 346 4,4% < 50		Shakya <i>et al</i> , 2015 ³³
Morang	Mediana: 270 3,5% < 50		
Tajiquistão	Mediana: 51,2	46 %	Matthys <i>et al</i> , 2014 ³³

Nestas crianças, os baixos níveis de iodúrias parecem dever-se a uma dieta com baixo aporte de iodo, bem como uma dieta nutricionalmente pobre, como é visível nos resultados dos índices de desnutrição encontrados.

Desta forma, os resultados apontam, tal como observado por Abebe *et al.*,³⁷ que os fatores de risco associados ao bócio estão relacionados principalmente com a idade da criança e com a deficiente diversidade dietética. Por outro lado, a prevalência de bócio na população estudada não está relacionada com a variável “aproveitamento escolar”. Contrariamente aos resultados de outros estudos conduzidos na China,⁴³ México,⁴⁴ Malásia,⁴⁵ Tanzânia⁴⁶ e Etiópia,⁴⁷ que mostraram um efeito negativo da deficiência de iodo na performance mental das crianças na escola.

Limitações

Este estudo conta com algumas limitações metodológicas que devem ser tomadas em linha de conta na extrapolação dos resultados para a população em geral, nomeadamente no número limitado de amostras. Também é necessário ter em consideração que a análise transversal não permite atribuir causalidades ou definir a direção de um efeito. Por outro lado, na utilização de uma amostragem não probabilística é necessário ter consciência dos possíveis vieses decorrentes de suas limitações.

Seria importante incluir outras variáveis epidemiológicas e fisiopatológicas reconhecidas como relevantes na análise da deficiência de iodo, como: género, história familiar, percentagem de uso de sal iodado na alimentação, concentração de iodo no sal utilizado na alimentação, entre outras já definidas noutros estudos associadas à carência de iodo.

Outras limitações metodológicas devem ser tomadas em consideração, como o facto do método usado para determinação da iodúria não ter participado em nenhum consórcio internacional de validação. Por outro lado, a comparação dos volumes tiroideus medidos por ultrassonografia no contexto da monitorização da deficiência de iodo pode ser subjetiva, uma vez que podem existir podem existir erros interobservadores devido a diferenças na técnica (por exemplo, a pressão aplicada com o transdutor) e mesmo na estimativa da anatomia da tiróide (por exemplo, inclusão do istmo da tiróide e estimativa da espessura da cápsula).

Conclusão

Em conclusão, e apesar das limitações, os resultados do presente estudo levam-nos a concluir que a prevalência do bócio endémico em São Tomé e Príncipe, constitui na atualidade um problema de saúde pública e será necessário assegurar que as intervenções efetuadas sejam eficientemente monitorizadas para promoverem a erradicação do bócio endémico sem riscos de hipertiroidismo.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação

Clinica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Hetzel BS. Global progress in addressing iodine deficiency through USI: the makings of a global public health success story—the first decade (1985–1995). Geneva: United Nations, Standing Committee on Nutrition; 2007.
2. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*. 2001; 11:437–46.
3. World Health Organization. Global Database on Iodine Deficiency, Iodine status worldwide. Geneva: WHO; 2004.
4. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:382–7. doi: 10.1097/MED.0b013e328357271a.
5. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content of food groups. *J Food Comp Anal*. 2005; 18: 461–71.
6. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: a review. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10:FE01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092.
7. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: WHO; 2005.
8. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*. 2007; 10:1606–11.
9. World Health Organization/United Nations Children’s Fund/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO; 2007.
10. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl J Med*. 1999; 341: 549–555.
11. Kooistra L, Crawford S, vanBaar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonataleffects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006; 117:161–7.
12. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol*. 2003; 59:282–288.
13. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: A meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005; 14:32–42.
14. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89:6054–60.
15. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, Rojo-

- Martínez G, García-Fuentes E, Garriga MJ, et al. Intelligence Quotient and Iodine Intake: A Cross-Sectional Study in Children. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89:3851–7.
16. NDA Panel (ESFA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to iodine and contribution to normal cognitive development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) N°. 1924/20061. *EFSA J.* 2014;12:3517.
 17. World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of IDD and monitoring their elimination: a guide for program managers. 2nd ed. Geneva:WHO; 2001.
 18. Ruiz L. Determinations of iodine Deficiency Disorders (IDD) in the population of S. Tomé and Príncipe. [Dissertation of Master of Science]. London: University of London; 1993.
 19. Carvalho A. A importância da ingestão de iodo na prevalência do bócio endêmico em São tomé e príncipe. [Dissertação apresentada à Escola Superior Agrária de Bragança para obtenção do Grau de Mestre em Qualidade e Segurança Alimentar]. Bragança: ESAB; 2013.
 20. UNICEF. Análise da situação das crianças e das mulheres em São Tomé e Príncipe em 2015. Geneva: UNICEF; 2016.
 21. Matthys B, Davlatmamadova M, Karimova G, Jean-Richard V, Zimmermann MB, Wyss K. Iodine nutritional status and risk factors for goiter among schoolchildren in South Tajikistan. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:50. doi: 10.1186/1472-6823-13-50.
 22. Abebe Z, Gebeye E, Tariku A. Poor dietary diversity, wealth status and use of un-iodized salt are associated with goiter among school children: a cross-sectional study in Ethiopia. *BMC Public Health.* 2017; 17:44. doi: 10.1186/s12889-016-3914-z.
 23. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916; 17:863-71.
 24. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee.; vol. Technical Report Series 854. Geneva:WHO; 1995.
 25. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J, Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85:660–7.
 26. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:231-7.
 27. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
 28. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. *J Nutr.* 2012;142:744–50.
 29. Carvalho AC, Machado A, Embalo AR, Bordalo AA. Endemic goiter and iodine deficiency status among Guinea-Bissau school-age children. *Eur J Clin Nutr.* 2017;1576-82. doi: 10.1038/s41430-017-0055-0.
 30. Assey VD, Peterson S, Kimboka S, Ngemera D, Mgoba C, Ruhiye DM, Ndossi GD, Greiner T and Tylleskär T. Tanzania national survey on iodine deficiency: impact after twelve years of salt iodation. *BMC Public Health.* 2009; 9:319.
 31. Doggui R, Ati-Hellal ME, Traissac P, Lahmar L, Ati JE. Adequacy assessment of a universal salt iodization program two decades after its implementation: a national cross-sectional study of iodine status among school-age children in Tunisia. *Nutrients.* 2017; 9: 1-17. doi: 10.3390/nu9010006.
 32. Chen W, Li X, Wu Y, Bian J, Shen J, Jiang W, et al. Associations between iodine intake, thyroid volume, and goiter rate in school-aged Chinese children from areas with high iodine drinking water concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:228–33. doi: 10.3945/ajcn.116.139725.
 33. Shakya PR, Gelal B, Lal Das BK, Lamsal M, Pokharel PK, Nepal AK, et al. Urinary iodine excretion and thyroid function status in school age children of hilly and plain regions of Eastern Nepal. *BMC Res Notes.* 2015; 8:374.
 34. Matthys B, Davlatmamadova M, Karimova G, Jean-Richard V, Zimmermann MB, Wyss K. Iodine nutritional status and risk factors for goiter among schoolchildren in South Tajikistan. *BMC Endocr Disord.* 2013; 13:50. doi: 10.1186/1472-6823-13-50.
 35. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ.* 2005; 83:518–25
 36. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, et al. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1136-9.
 37. Abebe Z, Gebeye E, Tariku A. Poor dietary diversity, wealth status and use of un-iodized salt are associated with goiter among school children: a cross-sectional study in Ethiopia. *BMC Public Health.* 2017; 17:44. doi: 10.1186/s12889-016-3914-z.
 38. Tigabu E, Bekele KB, Dachew BA Prevalence of goiter and associated factors among school children in northeast Ethiopia. *Epidemiol Health.* 2017; 25;39:e2017055.
 39. Wolka E, Shiferaw S, Biadgilign S. Epidemiological study of risk factors for goiter among primary schoolchildren in southern Ethiopia. *Food Nutr Bull.* 2014; 35:20-7.
 40. Sarfo-Kantanka O, Kyei I, Fred Sarfo FS, Ansa EO. Thyroid disorders in central Ghana: the influence of 20 years of iodization. *J Thyroid Res.* 2017;2017:7843972. doi: 10.1155/2017/7843972.
 41. Lamberg BA, Haikonen M, Mäkelä M, Jukkara A, Axelson E, Welin MG. Further decrease in thyroidal uptake and disappearance of endemic goitre in children after 30 years of iodine prophylaxis in the east of Finland. *Acta Endocrinol.* 1981; 98:205-9.
 42. Lambert E, Prazeres S, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Grupo de Estudos da Tiroide da SPEDM, et al. Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012; 7:2-7.
 43. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: A meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005; 14:32–42.
 44. Pineda-Lucatero A, Avila-Jimenez L, Ramos-Hernandez RI, Magos C, Martínez H. Iodine deficiency and its association with intelligence quotient in school children from Colima, Mexico. *Public Health Nutr.* 2008;11:690-8. doi: 10.1017/S1368980007001243.
 45. Isa ZM, Alias IZ, Kadir KA, Ali O. Effect of iodized oil supplementation on thyroid hormone levels and mental performance among Orang Asli schoolchildren and pregnant mothers in an endemic goitre area in Peninsular Malaysia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2000; 9:274–281.
 46. Field EM, Robles O, Torero M. The Cognitive Link Between Geography and Development: Iodine Deficiency and Schooling Attainment in Tanzania. NBER Working Paper no. 13838. Cambridge: National Bureau of Economic Research; 2008.
 47. Wolka E, Shiferaw S, Biadgilign S. The effect of iodine-deficiency disorders on academic achievement of schoolchildren in Southern Ethiopia. *Public Health Nutr.* 2013; 17:1120–4. doi: 10.1017/S1368980013000931.



Artigo Original

Thyroid Autoimmunity in Patients with Type 1 Diabetes



Ana Margarida Monteiro^a, Claudia Matta Coelho^a, Fernando Mota Garcia^b

^a Endocrinology Department, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

^b Pathology Department, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-12-02

Online: 2019-09-30

Keywords:

Autoimmunity

Diabetes Mellitus, Type 1

Thyroid Diseases

Thyroid Gland/immunology

A B S T R A C T

Introduction: Although with significant geographic differences, the prevalence of thyroid autoimmunity is higher in patients with type 1 diabetes. Female sex, age, and diabetes duration have been associated with higher risk of thyroid autoimmunity. We aim to evaluate, in our population of type 1 diabetes patients, the occurrence of thyroid autoimmunity and determine differences for age and gender.

Material and Methods: Retrospective study of laboratory results with clinical information on type 1 diabetes from the last 15 years in our hospital. Thyroid autoimmunity was defined by positive thyroid autoantibodies (thyroid peroxidase antibody and/or thyroglobulin antibody). Statistical analysis: IBM SPSS v. 20.

Results: We analyzed data from 554 type 1 diabetes patients, however, only 263 (47.5%) patients had at least one determination of thyroid auto-antibodies and were included for the analysis. The patients had a median age of 22.0 years (IQR 13.0-34.0). Most patients were adults (60.1%; n = 158) and females (56.7%; n = 149). Thyroid autoimmunity was present in 23.2% (n = 61) and there were no statistical differences in age ($p = 0.055$) or gender ($p = 0.310$).

Conclusion: Thyroid autoimmunity was present in almost one-quarter of type 1 diabetes patients, without statistical differences between gender and age. In contrast with previous studies that reported a higher prevalence in females, our study failed to demonstrate the female bias in thyroid autoimmunity occurrence.

Autoimunidade Tiroideia em Doentes com Diabetes Tipo 1

Palavras-chave:

Autoimunidade

Diabetes Mellitus Tipo 1

Doenças da Tiroide

Glândula Tiroide/imunologia

R E S U M O

Introdução: Embora com diferenças geográficas significativas, a prevalência de autoimunidade tiroideia é superior em doentes com diabetes tipo 1. Nestes doentes, o sexo feminino, a idade e a duração da diabetes têm sido associados a um risco superior de desenvolvimento de autoimunidade tiroideia. Os objetivos do estudo foram a avaliação, na nossa amostra de doentes com diabetes tipo 1, da ocorrência de autoimunidade tiroideia e determinar eventuais diferenças entre os doentes de acordo com a idade e o género.

Métodos: Estudo retrospectivo dos resultados laboratoriais com informação clínica de diabetes tipo 1 dos últimos 15 anos no nosso hospital. A autoimunidade tiroideia foi definida pela positividade de auto-anticorpos tiroideus (anticorpo anti-peroxidase e/ou anticorpo anti-tireoglobulina). Análise estatística: IBM SPSS v. 20.

Resultados: Foram analisados dados de 554 doentes com diabetes tipo 1, contudo apenas 263 (47,5%) doentes apresentavam determinação de auto-anticorpos tiroideus. A idade mediana dos doentes foi 22,0 anos (IQR 13,0-34,0). A maioria dos doentes eram adultos (60,1%; n = 158) e do sexo feminino

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ana.m.monteiro@hospitaldebraga.pt (Ana Margarida Monteiro)

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga

Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180036>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(56,7%; n = 149). A autoimunidade tiroideia estava presente em 23,2% (n = 61) e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para a idade ($p = 0,055$) ou género ($p = 0,31$).

Conclusão: A autoimunidade tiroideia estava presente em quase um quarto dos doentes com diabetes tipo 1, contudo sem diferenças estatísticas entre o sexo e a idade. Ao contrário de estudos anteriores que reportaram maior prevalência em mulheres, o nosso estudo não demonstrou o viés feminino na ocorrência de autoimunidade tiroideia.

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disorder in which endogenous insulin production is severely compromised due to an immune-mediated injury of pancreatic beta cells. These patients have an increased risk of developing other autoimmune responses against other organs and/or tissues, particularly autoimmune thyroid disorders.¹ Autoimmune thyroid disorders are the most common autoimmune disorders, affecting 5% of the general population. They include two main clinical presentations – Hashimoto's thyroiditis and Graves disease.² Both forms are associated with antibody production against specific thyroid gland proteins and are characterized by lymphocytic infiltration of thyroid parenchyma.^{3,4} Thyroid autoimmunity without clinical dysfunction, diagnosed by the presence of thyroid autoantibodies, is a unique phenotype of autoimmune thyroid disorders and is even more frequent.⁴ Thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) are a sensitive marker of autoimmune thyroid disorders, both in Hashimoto's thyroiditis and Graves disease and of thyroid dysfunction. Thyroglobulin antibodies (anti-Tg) are less sensitive and less specific, reflecting a more initial type of immune response, whereas anti-TPO may characterize a later adaptive immune response, in a sort of immune escalation.^{4,5} Antibody against the thyroid stimulating hormone (TSH) receptor (TRABs) are pathognomonic of Grave's disease and the stimulating form is responsible for the hyperthyroidism.⁴

There is a strong link between autoimmune thyroid disorders and T1DM as they frequently occur together in the same individual and in familiar clusters, suggesting a shared genetic susceptibility.⁶ The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with T1DM is two to four times more frequent than in the general population. The usual clinical presentation is HT and less frequently GD.⁷ Both autoimmune thyroid disorders and T1DM are organ-specific T-cell-mediated diseases where endocrine glands are affected by autoantibodies, and in both disorders, T-cell infiltration occurs with subsequent dysfunction and destruction.⁸ Epidemiological surveys that analyzed the co-occurrence of T1DM and autoimmune thyroid disorders showed significant geographic differences, although the prevalence of autoimmune thyroid disorders in these patients is always higher than in the general population. A greater risk is conferred by female gender, older age and longer duration of diabetes.^{2,7,9} Up to 50% of T1DM had thyroid autoantibodies without thyroid dysfunction and half of these patients will progress to clinical autoimmune thyroid disorders.^{7,10,11}

Despite the recognized risk of thyroid disease in T1DM and its potential for significant morbidity, there is no uniformity in the current guidelines for T1DM concerning recommendations for thyroid autoantibodies screening.⁹

So far, there is no published data on prevalence and characterization of thyroid autoimmunity in T1DM in our population. The main purposes of our study are the evaluation of thyroid autoimmunity frequency in T1DM, assessed by positive results of thyroid autoantibodies anti-TPO and/or anti-Tg. Additionally, we aim to analyze the presence of eventual differences for age and gender.

Material and Methods

Data sources and collection

This cross-section study was conducted in the Pathology Department in Hospital de Braga. We analyzed through *Clinidata software* the laboratory results between 30/11/2001 and 30/01/2016. We selected clinical information of T1DM with at least one result of glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) or thyroglobulin antibodies (anti-Tg). Age and gender at time of thyroid auto-antibodies determination were also documented.

We obtained 2665 laboratory results of 554 T1DM patients. However, only 263 patients had at least one determination of thyroid auto-antibodies (anti-TPO and/or anti-Tg) and included for the analysis. In the patients with more than one result of auto-antibodies, we selected the highest value.

We defined a control group by selecting patients without T1DM that had, in the same period, results of anti-TPO and/or anti-Tg (n = 964).

Laboratory assays

Glucose was measured using a glucose oxidase method. HbA1c was measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) with Variant™ Hemoglobin A1c Program (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) and Tosoh G7 Automated HPLC Analyzer. Throughout the study period, quantitative levels of anti-TPO and anti-Tg were measured by quimioluminescent assay (Immulite® 2000, Siemens). Levels of anti-TPO below 35 UI/mL and anti-Tg below 40 UI/mL were considered normal. Serum TSH (normal values between 0.358 and 3.74 uUI/mL) concentration was measured by quimioluminescent assay (Immulite® 2000, Siemens).

Definition of thyroid autoimmunity

We defined thyroid autoimmunity if patients had positive results of anti-TPO and/or anti-Tg. According to this, the patients were divided into two groups - with or without thyroid autoimmunity.

Statistical analysis

All continuous variables analyzed had a non-normal distribution and were expressed as median and interquartile range (IQR). Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Group comparisons were made using the Mann-Whitney U test for continuous variables with non-normal distribution and the chi-square (χ^2) test for categorical variables.

Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Trend to statistical significance was defined if $p > 0.05$ and < 0.1 . Statistical analysis was performed using IBM SPSS™ software version 20.

Results

Of the initial population of 554 T1DM patients, we included 263 T1DM patients for the analysis with a median age was 22.00

Table 1. Clinical characteristics between patients with and without thyroid autoimmunity

Variables	TA	Without TA	p value
Age (years), median (IQR)	25.0 (15.0 - 33.0)	20.50 (11.0 - 34.0)	0.055
Patients < 18 / ≥ 18 years, % (n)	31.1 (19) 68.9 (42)	42.6 (86) 57.4 (116)	0.110
Gender, % (n)	M: 20.2 (23) F: 25.5 (38)	M: 79.8 (91) F: 74.5 (111)	0.310
A1c (%), median (IQR)	9.0 (8.0 - 10.25)	9.0 (8.0 - 11.0)	0.832
TSH (uUI/ml), median (IQR)	4.0 (2.0 - 6.0)	3.0 (2.0 - 3.0)	< 0.001

TA: thyroid autoimmunity; IQR: interquartile range; M: male; F: female; A1c: glycosylated hemoglobin; TSH: thyroid stimulating hormone

(IQR 13.0-34.0). Most patients were female (n = 149; 56.7%) and adults (n = 158; 60.1%).

Thyroid autoimmunity was present in 23.2 % (n = 61) of the patients with T1DM. The detailed characteristics of the patients are described in Table 1.

A trend to higher age in patients with thyroid autoimmunity was revealed, although without statistical significance (25.0 vs 20.5; $p = 0.055$).

There was no association between frequency of thyroid autoimmunity and gender ($p = 0.310$). However, in the control group, as described in Fig. 1, there was a predominance of females in patients with thyroid autoimmunity ($p < 0.001$).

No statistical differences in thyroid autoimmunity frequency were demonstrated between pediatric and adult patients (18.1% vs 26.6%; $p = 0.110$).

Also, as described in Table 2, the separate analysis between age groups revealed no statistical differences in thyroid autoimmunity prevalence between genders in adults or pediatric patients $p = 0.306$ and $p = 0.797$, respectively.

Discussion

In our study, 23.2% of patients with T1DM had thyroid autoimmunity. This prevalence is in agreement with cross-sectional

studies in which the prevalence of thyroid autoimmunity range from 10% to 33%.⁹

We did not find a higher prevalence of thyroid autoimmunity in adults as reported in some studies, based on the concept that thyroid autoimmunity in T1DM is a phenomenon of late onset, with a peak around puberty.^{9,12} However, the difference in age between patients with and without thyroid autoimmunity almost reach statistical significance (25.0 vs 20.5; $p = 0.055$). The sample size of our study may be an explanation for the absence of statistical differences between the groups.

Our results revealed no differences in thyroid autoimmunity prevalence in males or females with T1DM, in contrast with the control group (without T1DM) where a predominance of females in patients with thyroid autoimmunity was documented. It has been suggested that female gender is a risk factor for thyroid autoimmunity and several studies reported a higher prevalence of thyroid autoimmunity in female patients with T1DM.¹²⁻¹⁵ However these studies are mainly in children and adolescents and, the data on thyroid dysfunction is variable.⁹ A recent study of T1DM patients from Netherlands reported higher prevalence in women of positive thyroid auto-antibodies (anti-TPO positive and anti-Tg).¹⁶

Jonsdottir *et al* also report a higher frequency of thyroid autoimmunity in girls, however, the girl/boy ratio in children and adolescents with T1DM is decreased compared to the general popula-

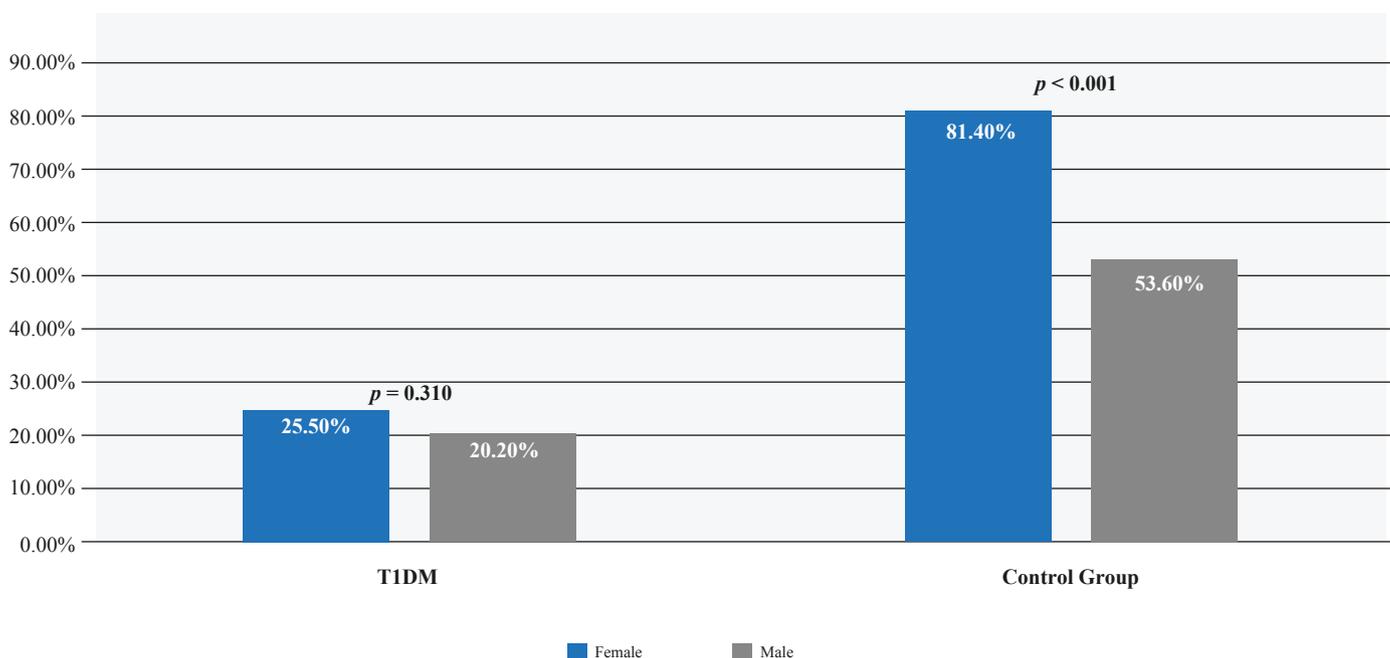


Figure 1. Gender differences in occurrence of thyroid autoimmunity

Table 2. Gender differences in thyroid autoimmunity according to age

TA, % (n)	Pediatric age (< 18 years) (n=105)			p value	Adults (≥ 18 years) (n=158)			p value
	All	Males	Females		All	Males	Females	
	18.1 (19)	17.0 (8)	19.0 (11)	0.797	26.6 (42)	22.4 (15)	29.7 (27)	0.306

TA: thyroid autoimmunity

tion and the authors conclude that the relative risk for a boy with T1DM to develop autoimmune thyroid disorders is higher.¹⁷

The absence of female preponderance in our study may, in part, be explained by the sample size. Moreover, the absence of gender differences in thyroid autoimmunity frequency may be explained by a possible loss of protection of thyroid autoimmunity in males with T1DM.

An interesting point in this analysis was the absence of auto-antibodies determination in more than half of the T1DM patients. These results may demonstrate the lack of consistency amongst current follow-up screening recommendations. Currently, the American Diabetes Association recommends screening for anti-TPO, anti-Tg and TSH at T1DM diagnosis. According to this recommendation, if normal, TSH recheck should be considered every 1 to 2 years or more frequently if the patient develops unusual glycemic variation or symptoms of thyroid dysfunction or thyromegaly.¹⁸ The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes recommends screening with TSH and anti-TPO at diagnosis of T1DM and thereafter every second year in asymptomatic individuals without goiter or in the absence of thyroid autoantibodies, while no specific recommendations on how children with thyroid autoimmunity should be followed are given.¹⁹

Targeted screening for thyroid dysfunction in patients with thyroid autoimmunity at T1DM diagnosis may be more frequent due to the high positive predictive value of thyroid autoantibodies for autoimmune thyroid disease. However, more data is needed on the rate of progression to clinical disease to inform about appropriate screening intervals.⁹

Limitations

An important limitation of this study was the sample size. The authors considered that this may have compromised the absence of statistical differences between the groups. Also, as thyroid auto-antibodies determinations were only available in 47.5% of patients of this cohort, the total prevalence of thyroid autoimmunity might be underestimated.

This study analyzed the prevalence of thyroid autoimmunity in T1DM patients retrospectively and we did not evaluate long-term outcomes as progression to thyroid dysfunction. In addition, we do not have data of age at diagnosis and duration of T1DM, genetic predisposition or family history of the patients.

Another limitation was the control group selection. This group was composed by the patients without T1DM that had, in the same period, results of anti-TPO and/or anti-Tg. In this group the prevalence of thyroid autoimmunity was high and the authors admit a possible selection bias prevalence.

Conclusion

Thyroid autoimmunity is present in almost one-quarter of T1DM patients, without statistical differences in prevalence according to age and gender. Although female gender is considered a risk factor for thyroid autoimmunity, our study failed to demonstrate a female bias.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

References

- Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med.* 2015;42:42–60. doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.004
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82–90. doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009
- McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42:252–65.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicoantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14:174–80. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13:391–7. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007
- Tomer Y, Dolan LM, Kahaly G, Divers J, D'Agostino RB, Imperatore G, et al. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2015;1:6–13. doi.org/10.1016/j.jaut.2015.03.006
- Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* 2015;14:781–97. doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.002
- Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid.* 2010;20:737–43.
- Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid

- autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013;1–10. doi: 10.1111/dme.12318.
10. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2011;75:1–9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
 11. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: From epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev.* 2008;29:697–725. doi: 10.1210/er.2008-0015.
 12. Warncke K. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2010–2. doi: 10.2337/dc10-0404.
 13. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28:850–5.
 14. Grzelka A, Araszkiwicz A, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Prevalence of anti-thyroid peroxidase in adults with type 1 diabetes participating in Poznan Prospective Study. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24:79–84. doi: 10.17219/acem/31880.
 15. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: A multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002;25:1346–50.
 16. Nederstigt C, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30:420–5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.027.
 17. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Lernmark Å, et al. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease already at type 1 diabetes diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1277–85. doi: 10.1210/jc.2016-2335.
 18. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37:2034–54. doi: 10.2337/dc14-1140.
 19. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot H-J, Menon PS, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:270–8.



Artigo Original

Terapêutica da Doença de Graves com 10 mCi de ¹³¹I: Experiência de um Centro Hospitalar Terciário



Ana Filipa Martins^a, Ana Sofia Osório^a, Vânia Gomes^a, Raquel Castro Vaz^a,
Guilhermina Cantinho^b, Maria João Bugalho^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria / Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

^b Instituto de Medicina Nuclear / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-05-02

Accepted/Aceite: 2019-02-09

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Doença de Graves/radioterapia

Radioisótopos do Iodo/uso terapêutico

R E S U M O

Introdução: O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de eficácia de 10 mCi de ¹³¹I no tratamento de pacientes com doença de Graves e identificar potenciais fatores preditores de cura.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de adultos com doença de Graves seguidos na consulta de endocrinologia, que realizaram uma primeira terapêutica com 10 mCi de ¹³¹I entre 2008 e 2015. Recorreu-se ao teste t de *student* e ao teste de Mann-Whitney para comparar variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respetivamente. Efetuou-se regressão logística para determinar quais os fatores associados à cura. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Foram identificados e consultados 147 processos. Dos doentes, 81% eram mulheres com idade média de $44,4 \pm 14,9$ anos. Dos doentes, 99% tinham realizado anti-tiroideos (AT) previamente, 42% combinados com levotiroxina (AT+L). Dos doentes, 92% apresentavam TRAb positivos, com valor mediano de 14,94 U/L. Aos 6 meses pós terapêutica, 69% apresentavam critérios de cura (destes, 69% hipotiroideos, 31% eutiroideos). Os doentes sem critérios de cura apresentavam TRAb mais altos ao diagnóstico ($p = 0,015$), no momento em que se decidiu terapêutica com ¹³¹I ($p = 0,042$) e na primeira observação pós terapêutica (1^oOPTx) ($p = 0,003$). Apresentavam T3L superior na decisão de ¹³¹I ($5,28$ pg/mL vs $4,6$ pg/mL; $p = 0,011$) e na 1^oOPTx ($3,69$ pg/mL vs $2,75$ pg/mL, $p = 0,017$); T4L mais elevada na 1^oOPTx ($1,42$ ng/dL vs $0,98$ ng/dL, $p = 0,002$); e TSH inferior na 1^oOPTx ($0,01$ μU/mL vs $0,95$ μU/mL, $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre pacientes tratados previamente com AT versus AT+L, com idade ao diagnóstico ≤ 40 vs >40 anos ou entre géneros. Na análise de regressão logística multivariada nenhuma variável se mostrou preditora de cura.

Discussão e Conclusão: O tratamento com 10mCi de ¹³¹I foi efetivo no tratamento da doença de Graves com taxa de remissão em percentagem semelhante à descrita na literatura. No entanto, não se observaram associações entre fatores como género, idade, título de TRAb, gravidade do hipertiroidismo ou terapêutica prévia e resposta ao ¹³¹I, não sendo possível definir fatores preditores de resposta.

Keywords:

Graves Disease/radiotherapy

Iodine Radioisotopes/therapeutic use

Graves' Disease Treatment with Radioiodine (¹³¹I) 10 mCi: Clinical Experience of a Central Hospital

A B S T R A C T

Introduction: The aim of our study was to determine the efficacy of 10 mCi fixed-dose regimen of radioiodine (¹³¹I) in the treatment of Graves' hyperthyroidism and to identify potential cure predictors.

Material and Methods: We audited the outcome of Graves' disease adult patients followed at the outpatient endocrine department who performed a first 10 mCi fixed-dose regimen between 2008 and 2015. T *student* and Mann-Whitney tests were used to compare continuous variables normally and non-normally distributed, respectively. Logistic regression was used to determine which factors

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: anafmartins@gmail.com (Ana Martins)

Av. Prof. Egas Moniz,

1649-035 Lisboa

<https://doi.org/10.26497/ao180065>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

contributed to the treatment efficacy. P value ≤ 0.05 was considered significant.

Results: Clinical data from 147 patients was analyzed. A percentage of 81% were women, mean age 44.4 ± 14.9 years. A percentage of 99% were previously under anti-thyroid drugs (AT), combined with levothyroxine (AT+L) in 42%. TRAb were positive in 92% of patients (median value: 14.94 U/L). Six months after radioiodine, 69% were cured, of whom 69% were hypothyroid and 31% were euthyroid. Patients who did not achieve cure criteria presented higher TRAb levels at diagnosis ($p = 0.015$), when 131I was decided ($p = 0.042$) and at the first appointment after radioiodine ($p = 0.003$). They also presented higher FT3 when 131I was decided (5.28 pg/mL vs 4.6 pg/mL; $p = 0.011$) and at the first appointment after radioiodine (3.69 pg/mL vs 2.75 pg/mL, $p = 0.017$); higher FT4 at the first appointment after treatment (1.42 ng/dL vs 0.98 ng/dL, $p = 0.002$); and lower TSH at the first appointment after treatment (0.01 μ U/mL vs 0.95 μ U/mL, $p < 0.001$). No significant differences were found regarding cure rate in patients previously treated with AT versus AT+L, with age at diagnosis ≤ 40 vs >40 years nor between genders. Multivariate logistic regression did not identify any cure predictive factor.

Discussion and Conclusion: Radioiodine therapy was effective in the treatment of Graves' disease and remission rate was similar to that reported in the literature. However, no association was found between factors as gender, age, TRAb, hyperthyroidism severity or previous treatment and response rate to 131I, and no cure predictive factors were defined.

Introdução

A doença de Graves é a causa mais frequente de hipertiroidismo primário, afetando predominantemente mulheres jovens.¹ Os anti-tiroideos de síntese são, habitualmente, a primeira linha no tratamento desta patologia. Associam-se não só à necessidade de toma por período prolongado como também à necessidade de controlo clínico-laboratorial apertado e a alta taxa de recorrência da doença após suspensão.² A terapêutica com iodo 131 (^{131}I) ou tireoidectomia tornam-se assim alternativas atrativas, sendo a opção aceite, em alguns países, como terapêutica de primeira linha nesta forma de hipertiroidismo.^{3,4}

A terapêutica com ^{131}I é usada desde a década de 40 do século passado, com segurança e eficácia demonstradas, não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes.^{5,6} Com o tratamento, pretende-se destruir uma quantidade de tecido tiroideu suficiente para que seja atingida a condição de eutiroidismo (idealmente) ou hipotiroidismo.^{7,8}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de eficácia de 10 mCi (370MBq) de ^{131}I no tratamento de pacientes com doença de Graves seguidos num hospital central e identificar potenciais fatores preditores de cura.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo, a partir dos processos clínicos, dos dados de pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de doença de Graves, seguidos em consulta de endocrinologia do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, que realizaram uma primeira terapêutica com ^{131}I entre 2008 e 2015. A doença de Graves foi definida pela presença de hipertiroidismo primário [tiroxina sérica livre (T4L) normal ou elevada e tirotropina (TSH) sérica abaixo do limite inferior da normalidade] associado à presença de pelo menos um de quatro: anticorpos anti recetor de TSH (TRAb) positivos, cintigrafia tiroideia com hipercaptação difusa, presença de oftalmopatia ou diagnóstico prévio de doença de Graves (nos doentes com recidiva).

Os dados recolhidos foram: idade ao diagnóstico, idade na primeira consulta, género, presença de oftalmopatia de Graves, tabagismo, terapêutica com anti-tiroideos com ou sem levotiroxina prévios ao tratamento com ^{131}I e justificação para este último. O estado e título dos anticorpos [TRAb, anticorpo anti tiroperoxidase (antiTPO) e anticorpo anti tiroglobulina (antiTg)], assim como os níveis séricos de TSH, T4L e triiodotironina livre (T3L) ao diagnóstico, imediatamente antes da terapêutica com iodo, na

primeira observação após terapêutica e aos 6 e 12 meses foram também registados.

Os doentes sob anti-tiroideos suspenderam esta terapêutica nos 5 dias anteriores ao tratamento com ^{131}I , retomando-a 5 dias após administração do radiofármaco. Os doentes foram considerados curados quando apresentaram T4 e/ou T3 livre normal ou baixa na avaliação realizada 6 meses após a terapêutica com iodo 131, na ausência de terapêutica com anti-tiroideos.

Para a análise estatística recorreu-se ao programa SPSS versão 22.0® (*Statistical Package for the Social Sciences*, Inc, Chicago, IL). Para comparar variáveis normalmente distribuídas, utilizou-se o teste t de *student* (bicaudal) para duas amostras independentes. Neste caso, os dados foram descritos pela média \pm desvio padrão. A normalidade das distribuições foi verificada por observação de histogramas. As variáveis com distribuições não normais foram avaliadas recorrendo-se a testes não paramétricos de comparação de medianas de duas amostras independentes (Mann-Whitney). Neste caso, os dados foram descritos pela mediana e respetivos intervalos interquartis.

Para testar a independência entre distribuições categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado para a independência. Quando o teste do qui-quadrado não cumpriu as suposições, aplicou-se o teste exato de Fisher. Para descrever variáveis categóricas utilizaram-se as frequências absolutas e relativas, N (%). Para medir a correlação linear entre variáveis com distribuição normal, apresenta-se o coeficiente de correlação de Pearson, R, considerando-se que, para valores iguais ou superiores a 0,7 a associação linear é forte. De modo a determinar quais os fatores associados à cura, efetuou-se regressão logística. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Entre 2008 e 2015 foram realizadas 598 terapêuticas com ^{131}I em doentes com hipertiroidismo. Destas, 246 (41%) foram realizadas em contexto de doença de Graves. Desse grupo, foi possível consultar o processo de 208 pacientes, dos quais 147 realizaram primeira terapêutica com 10 mCi de ^{131}I durante o período avaliado.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 147 pacientes são apresentadas na Tabela 1. Eram maioritariamente mulheres (81%) com idade média de $44,4 \pm 14,9$ anos na primeira consulta. Todos os doentes, à exceção de um, tinham realizado terapêutica com anti-tiroideos antes de serem referenciados para ^{131}I . Quarenta e dois por cento foram submetidos a terapêutica combinada (anti-tiroideos + levotiroxina). Noventa e dois por cento apresen-

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra.

Parâmetro		
Idade ao diagnóstico (N=140):		
Média ± desvio padrão, anos		42,6±15,3
Mín; Máx, anos		12; 84
≤ 40 anos, N =140:	Sim, N(%)	63 (45)
	Não, N(%)	77 (55)
Idade na 1ª consulta (N=147):		
Média ± desvio padrão		44,4±14,9 anos
Mín; Máx		17; 84 anos
Gênero (N=147):		
Feminino, N(%)		119 (81)
Masculino, N(%)		28 (19)
Tabagismo atual (N=40):		
Sim, N(%)		11 (27,5)
Não, N(%)		29 (72,5)
Oftalmopatia (N=76):		
Sim, N(%)		29 (38,2)
Não, N(%)		47 (61,8)
Antitiroideus prévios (N=140):		
Sim, N(%)		139 (99,3)
Não, N(%)		1 (0,7)
Levotiroxina prévia (N=105):		
Sim, N(%)		44 (41,9)
Não, N(%)		61 (58,1)
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:		
AntiTPO (N=74), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	423 [53; 1300]
	Positivos, N (%)	67 (90,5)
	Negativos, N (%)	7 (9,5)
AntiTg (N=73), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	58 [20; 216]
	Positivos, N (%)	50 (68,5)
	Negativos, N (%)	23 (31,5)
TRAb (N=91), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	14,94 [5,1; 55,2]
	Positivos, N (%)	84 (92,3)
	Negativos, N (%)	7 (7,7)
TSH ao diagnóstico (N = 105), µU/mL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,0065; 0,01]
T4L ao diagnóstico (N = 100), ng/dL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		2,995 [1,63; 4,24]
T3L ao diagnóstico (N = 62), pg/mL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		9,84 [5,97; 14,15]

tavam TRAb positivos, com valor mediano de 14,94 U/L.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais iniciais não diferiram entre pacientes com mais ou menos de 40 anos (Tabela 2). No entanto, os níveis medianos de T3L foram tendencialmente mais altos no grupo de doentes mais jovens.

Quando comparadas as características demográficas, clínicas e laboratoriais iniciais por gênero (Tabela 3), os homens apresentaram uma percentagem mais alta de fumadores ($p = 0,015$), assim como níveis medianos de TRAb significativamente mais altos que as mulheres ($p = 0,035$).

As principais causas para terapêutica com ^{131}I foram a recidiva de doença de Graves pós terapêutica com anti-tiroideus (49,0%), refratariedade a terapêutica médica (25,9%), incumprimento de terapêutica médica (5,4%) e efeitos adversos dos anti-tiroideus (3,4%).

A mediana de tempo para a primeira observação pós ^{131}I foi de 1 mês [Q₁;Q₃:1;2].

Aos 6 meses pós terapêutica com 10 mCi de ^{131}I , foi possível

avaliar os dados de 124 doentes. Destes, 85 (69%) apresentavam critérios de cura, dos quais 59 (69%) em hipotireoidismo e 26 (31%) em eutireoidismo (Tabela 4).

Os doentes sem critérios de cura apresentavam título de TRAb significativamente mais alto ao diagnóstico ($p = 0,015$), no momento em que se decidiu pela terapêutica com ^{131}I ($p = 0,042$) e na primeira observação pós terapêutica ($p = 0,003$).

Os doentes sem critérios de cura apresentavam T3L significativamente superior na decisão de ^{131}I (5,28 pg/mL vs 4,6 pg/mL; $p = 0,011$) e na primeira observação após a mesma (3,69 pg/mL vs 2,75 pg/mL, $p = 0,017$). A T4L apresentou-se significativamente mais elevada nos doentes sem critérios de cura na primeira observação após tratamento (1,42 ng/dL vs 0,98 ng/dL, $p = 0,002$). Por outro lado, os doentes com critérios de cura apresentaram na primeira observação após tratamento um valor mediano de TSH superior (0,95 µU/mL vs 0,01 µU/mL, $p < 0,001$). A cura não foi influenciada pela presença de exoftalmia ou tabagismo ativo (Tabela 4).

Na amostra, 60 doentes realizaram terapêutica apenas com anti-tiroideus (Grupo I) e 44 doentes realizaram terapêutica combinada com anti-tiroideus e levotiroxina antes da terapêutica com ^{131}I (Grupo II). Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre os pacientes do Grupo I versus os pacientes do Grupo II (teste do qui-quadrado, $p = 0,279$).

Dos 118 pacientes para os quais se dispõe da informação da taxa de cura e da idade ao diagnóstico, 50 pacientes tinham idade não superior a 40 anos ao diagnóstico. Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre os pacientes com idade ao diagnóstico não superior a 40 anos versus os pacientes com idade ao diagnóstico superior a 40 anos (teste do qui-quadrado, $p = 0,449$). Ao efetuar a análise por gênero, as conclusões são as mesmas (gênero masculino: teste exato de Fisher, $p = 0,670$; gênero feminino: teste do qui-quadrado, $p = 0,844$).

De modo a determinar quais os fatores associados à cura, foi efetuada uma regressão logística (Tabela 5). A associação bivariada (curado versus não curado) e cada uma das variáveis independentes (sexo, idade ao diagnóstico, TSH na primeira avaliação, TRAb ao diagnóstico, TRAb na primeira avaliação, TRAb ao fim de 6 meses, T3L ao diagnóstico, T3L na primeira observação, T3L aos 6 meses e T4L na primeira observação) foram analisadas. Para rastrear possíveis variáveis de confundimento, foi realizada regressão logística multivariada, na qual foram incluídas como co-variáveis aquelas que incluíram valor de p inferior a 0,06 na regressão logística simples, desde que não estivessem fortemente correlacionadas linearmente umas com as outras (dados não apresentados). Nenhum par das variáveis em causa mostrou correlação forte, pelo que todos foram incluídos no modelo de regressão logística multivariada (Tabela 6). Nenhuma variável antes dos 6 meses se mostrou preditora de cura.

Os doentes com critérios de cura aos 6 meses foram seguidos em mediana por 34 meses, período que não diferiu do dos doentes sem critérios de cura, seguidos em mediana por 32 meses ($p = 0,485$). Vinte e um doentes foram perdidos para o seguimento. Na data da última observação, 26 dos 103 doentes já tinham feito mais uma terapêutica com ^{131}I ; um destes 26 doentes fez ainda uma terceira terapêutica.

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais por grupo de idade (idade não superior a 40 anos versus idade superior a 40 anos).

Parâmetro		≤ 40 Anos, N = 63	> 40 Anos, M = 77	p-value
Gênero, (N=63;M=77):	Feminino, N(%)	47 (74,6)	65 (84,4)	0,149 ^a
	Masculino, N(%)	16 (25,4)	12 (15,6)	
Tabagismo atual, (N = 19; M= 21):	Sim, N(%)	6 (31,6)	5 (23,8)	0,583 ^a
	Não, N(%)	13 (68,4)	16 (76,2)	
Oftalmopatia, (N = 38; M = 37):	Sim, N(%)	17 (44,7)	11 (29,7)	0,179 ^a
	Não, N(%)	21 (55,3)	26 (70,3)	
Levotiroxina prévia, (N = 45; M =55):	Sim, N(%)	19 (42,2)	23 (41,8)	0,968 ^a
	Não, N(%)	26 (57,8)	32 (58,2)	
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:				
AntiTPO (N = 36; M = 37), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	454,5 [95; 1300]	339 [30; 1300]	0,679 ^b
	Positivos, N (%)	34 (94,4)	32 (86,5)	0,430 ^c
	Negativos, N (%)	2 (5,6)	5 (13,5)	
AntiTg (N = 34; M = 38), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	53 [20; 123,5]	60,5 [20; 261,75]	0,390 ^b
	Positivos, N (%)	23 (67,6)	26 (68,4)	0,944 ^a
	Negativos, N (%)	11 (32,4)	12 (31,6)	
TRAb (N = 42 ; M = 48), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	17,82 [6,15; 79,25]	9,6 [4,3; 43]	0,142 ^b
	Positivos, N (%)	42 (100)	44 (91,7)	0,120 ^c
	Negativos, N (%)	0 (0)	4 (8,3)	
TSH ao diagnóstico (N = 45; M = 58), µU/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,007; 0,01]	0,01 [0,005; 0,01]	0,936 ^b
T4L ao diagnóstico (N = 43; M = 56), ng/dL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		3 [1,62; 4,46]	2,985 [1,63; 4,17]	0,651 ^b
T3L ao diagnóstico (N = 25; M = 36), pg/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		10,99 [7,53; 18,2]	9,05 [4,63; 12,61]	0,058 ^b

*: significativo para um nível de significância de 5%. a: teste do qui-quadrado. b: teste de Mann-Whitney. c: teste Exato de Fisher.

Tabela 3. Características demográficas, clínicas e laboratoriais por gênero (feminino versus masculino).

Parâmetro		Feminino, N = 119	Masculino, M = 28	p-value
Idade ao diagnóstico:				
Média ± desvio padrão (anos)		43,33±15,45	39,71±14,57	0,265 ^a
Mín; Máx (anos)		12; 84	21; 70	
≤ 40 anos (N = 112; M = 28):	Sim, N(%)	47 (42)	16 (57,1)	0,149 ^b
	Não, N(%)	65 (58)	12 (42,9)	
Tabagismo atual, (N = 35; M = 5):	Sim, N(%)	7 (20)	4 (80)	0,015 ^{c,*}
	Não, N(%)	28 (80)	1 (20)	
Oftalmopatia, (N = 66; M = 10):	Sim, N(%)	24 (36,4)	5 (50)	0,492 ^c
	Não, N(%)	42 (63,6)	5 (50)	
Levotiroxina prévia, (N = 89; M = 16):	Sim, N(%)	38 (42,7)	6 (37,5)	0,698 ^b
	Não, N(%)	51 (57,3)	10 (62,5)	
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:				
AntiTPO (N = 58; M = 16), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	423 [47,25; 1300]	668 [107,75; 2121,25]	0,576 ^d
	Positivos, N (%)	52 (89,7)	15 (93,8)	1,000 ^c
	Negativos, N (%)	6 (10,3)	1 (6,3)	
AntiTg (N = 58; M = 15), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	56 [20; 183,75]	58 [24; 264]	0,654 ^d
	Positivos, N (%)	38 (65,5)	12 (80)	0,361 ^c
	Negativos, N (%)	20 (34,5)	3 (20)	
TRAb (N = 73 ; M = 18), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	10,3 [4,3; 50,5]	35 [16,56; 98,8]	0,035 ^{d,*}
	Positivos, N (%)	69 (94,5)	18 (100)	0,581 ^c
	Negativos, N (%)	4 (5,5)	0 (0)	
TSH ao diagnóstico (N = 84; M = 21), µU/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,007; 0,01]	0,01 [0,0045; 0,01]	0,722 ^d
T4L ao diagnóstico (N = 80; M = 20), ng/dL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		3 [1,64; 4,28]	2,95 [1,62; 3,83]	0,535 ^d
T3L ao diagnóstico (N = 52; M = 10), pg/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		9,4 [5; 14,61]	10,82 [9,61; 15,43]	0,138 ^d

*: significativo para um nível de significância de 5%. a: teste t para amostras independentes. b: teste do qui-quadrado. c: teste exato de Fisher. d: teste de Mann-Whitney.

Tabela 4. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes tratados (Eu/hipo) versus em hipertiroidismo 6 meses após terapêutica com ¹³¹I (hiper).

Parâmetro		Eu/hipo, N = 85	Hiper, M = 39	p-value
Idade ao diagnóstico (N = 80; M = 38):				
Média ± desvio padrão, anos		43,86±15,5	40,66±14,1	0,282 ^a
Mín; Máx, anos		12; 84	17; 70	
≤ 40 anos:	Sim, N(%)	32 (40)	18 (47,4)	
	Não, N(%)	48 (60)	20 (52,6)	0,449 ^b
Idade na 1ª consulta (N = 85; M = 39), anos:				
Média ± desvio padrão, anos		45,6±15,0	41,82±13,6	0,182 ^a
Mín; Máx, anos		19; 84	17; 70	
Gênero, (N = 85; M = 39):				
	Feminino, N(%)	75 (88,2)	28 (71,8)	
	Masculino, N(%)	10 (11,8)	11 (28,2)	0,023 ^{b,*}
Tabagismo atual, (N = 23; M = 13):				
	Sim, N(%)	5 (21,7)	5 (38,5)	
	Não, N(%)	18 (78,3)	8 (61,5)	0,440 ^c
Oftalmopatia, (N = 43; M = 20):				
	Sim, N(%)	13 (30,2)	10 (50)	
	Não, N(%)	30 (69,8)	10 (50)	0,129 ^b
Levotiroxina prévia, (N = 63; M = 30):				
	Sim, N(%)	25 (39,7)	15 (50)	
	Não, N(%)	38 (60,3)	15 (50)	0,347 ^b
No diagnóstico:				
TSH (N = 59; M = 32), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	10,01 [0,005; 0,01]	0,01 [0,007; 0,01]	0,767 ^d
T4L (N = 57; M = 30), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	3,00 [1,88; 4,14]	2,90 [1,55; 4,36]	0,704 ^d
T3L (N = 40; M = 16), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	9,55 [4,57; 13,35]	11,09 [8,08; 18,85]	0,112 ^d
AntiTPO (N = 42; M = 23), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	373,5 [35,75; 1300]	510 [222; 1421]	0,398 ^d
AntiTg (N = 42; M = 23), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	35,5 [20; 244,25]	60 [24; 216]	0,628 ^d
TRAb (N = 47; M = 32), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	8,5 [4,1; 38]	25,75 [8,46; 107,6]	0,015 ^{d,*}
Na decisão de iodo:				
TSH (N = 83; M = 38), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,01 [0,01; 0,08]	0,01 [0,01; 0,011]	0,070 ^d
T4L (N = 81; M = 38), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,49 [1,20; 2,22]	1,80 [1,12; 3,11]	0,284 ^d
T3L (N = 53; M = 28), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	4,6 [3,22; 5,74]	5,28 [4,22; 10,28]	0,011 ^{d,*}
TRAb (N = 47; M = 17), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	6,6 [3,1; 22,5]	20,5 [6,4; 67]	0,042 ^{d,*}
Na 1ª observação:				
TSH (N = 84; M = 39), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,95 [0,02; 8,08]	0,01 [0,009; 0,33]	≤0,001 ^{d,*}
T4L (N = 79; M = 34), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,98 [0,78; 1,39]	1,42 [0,97; 2,68]	0,002 ^{d,*}
T3L (N = 49; M = 27), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,75 [1,92; 3,74]	3,69 [2,71; 7,3]	0,017 ^{d,*}
TRAb (N = 20; M = 9), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	6,2 [3; 17,2]	28,3 [15,59; 206]	0,003 ^{d,*}
AntiTPO (N = 11; M = 7), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	481 [258; 1646]	948 [205; 1884]	0,930 ^d
AntiTg (N = 11; M = 8), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	80 [38; 445]	49 [39,75; 79,5]	0,492 ^d
Aos 6 meses pós ¹³¹I:				
TSH (N = 83; M = 39), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	7,74 [1,49; 28,8]	0,01 [0,009; 0,26]	≤0,001 ^{d,*}
T4L (N = 79; M = 36), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,96 [0,68; 1,23]	2 [1,08; 3,5]	≤0,001 ^{d,*}
T3L (N = 35; M = 27), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,86 [2; 3,27]	4,13 [2,58; 7,45]	0,007 ^{d,*}
TRAb (N = 13; M = 7), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	12,7 [4; 17,75]	31 [9,07; 42,5]	0,115 ^d
AntiTPO (N = 9; M = 4), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1000 [157,5; 1516]	7442 [507,8; 13000]	0,199 ^d
AntiTg (N = 8; M = 4), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	56 [33; 940,25]	92 [42; 153,25]	0,808 ^d
Aos 12 meses pós ¹³¹I:				
TSH (N = 78; M = 34), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,92 [0,22; 5,67]	0,4 [0,01; 2,91]	0,011 ^{d,*}
T4L (N = 74; M = 32), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,16 [0,98; 1,56]	1,19 [0,98; 1,61]	0,967 ^d
T3L (N = 30; M = 22), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,97 [2,25; 4,09]	3,34 [2,57; 4,65]	0,179 ^d
TRAb (N = 12; M = 7), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	13,06 [2,76; 25,4]	9,36 [1,66; 153]	0,967 ^d
AntiTPO (N = 10; M = 2), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	663,5 [104,3; 4051,5]	943,5 [687; ND]	0,909 ^d
AntiTg (N = 10; M = 2), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	41,5 [21,5; 696]	96,5 [37; ND]	0,909 ^d
Tempo seguimento (N = 65; M = 32), meses:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	34 [17,5; 54,5]	32 [21,25; 60]	0,485 ^d

* : significativo para um nível de significância de 5%. a: teste t para amostras independentes. b: teste do qui-quadrado. c: teste exato de Fisher. d: teste de Mann-Whitney.

Tabela 5. Regressão logística univariada.

Fatores		OR (95% IC)	p-value
Sexo	Masculino	Referência	-
	Feminino	2,946 (1,128-7,696)	0,027*
Idade ao diagnóstico	≤40 anos	Referência	-
	>40 anos	1,350 (0,620-2,940)	0,450
TSH na 1ª observação		1,070 (0,999-1,145)	0,053
TRAb ao diagnóstico		0,996 (0,990-1,001)	0,103
TRAb na 1ª observação		0,991 (0,981-1,001)	0,091
TRAb ao fim de 6 meses		0,942 (0,873-1,017)	0,128
T3L ao diagnóstico		0,919 (0,826-1,022)	0,119
T3L na 1ª observação		0,869 (0,755-1,000)	0,050*
T3L ao fim de 6 meses		0,683 (0,520-0,896)	0,006*
T4L na 1ª observação		0,806 (0,629-1,031)	0,086

Tabela 6. Regressão logística multivariada.

Fatores		OR	IC95%	p-value
Sexo	Masculino	Referência	-	
	Feminino	2,925	0,445-19,244	0,264
TSH na 1ª observação		1,087	0,971-1,217	0,146
T3L na 1ª observação		1,043	0,864-1,260	0,661
T3L ao fim de 6 meses		0,697	0,492-0,986	0,042*

*: significativo a um nível de 5%.

Discussão e Conclusão

A terapêutica com ^{131}I permite tratar a doença de Graves de forma segura, eficaz e não invasiva. Vários estudos tentaram identificar a atividade ótima para minimizar o risco de hipotiroidismo e maximizar a taxa de cura de hipertiroidismo após o tratamento. Esta questão é desafiadora na prática, porque inevitavelmente atividades mais altas associam-se a melhores taxas de cura mas também a uma maior frequência de hipotiroidismo.⁸⁻¹⁰

A atividade a administrar pode ser determinada por 2 estratégias diferentes: por dose calculada ou as chamadas “doses fixas”, permanecendo ainda em debate qual destes é o melhor método.⁹ No nosso hospital é utilizada a segunda estratégia.

Os doentes analisados no nosso estudo eram predominantemente mulheres (81%), com idade média de aproximadamente 43 anos ao diagnóstico da doença e de 44 na primeira consulta. Ambos os dados estão de acordo com a literatura, que descreve um rácio mulheres para homens de 5-10:1 e um pico de incidência entre os 40 e os 60 anos.¹¹

A frequência de oftalmopatia foi de 38%, em linha com descrições prévias que reportam uma prevalência de 25% a 50%.¹² No entanto, este dado pode estar enviesado pela ausência de dados relativos a este parâmetro em cerca de metade dos processos consultados. Se a ausência de informação constituísse, de facto, a inexistência de oftalmopatia, a frequência esperada da mesma no total dos 147 doentes avaliados seria de 20%. A baixa frequência deste achado pode ainda traduzir a seleção dos doentes, resultante da preocupação com a exacerbação da oftalmopatia grave pós terapêutica com ^{131}I .

As características dos doentes na avaliação inicial, incluindo

a avaliação da função tiroideia e estado dos anticorpos, não diferiram entre géneros nem entre faixas etárias superior/inferior a 40 anos, com exceção do tabagismo, mais frequente no sexo masculino ($p = 0,015$) e dos níveis de TRAb, mais altos também neste género (35 U/L vs 10,3 U/L, $p = 0,035$). Outros estudos falharam em mostrar diferenças entre géneros nos títulos de anticorpos à apresentação,¹³ embora os homens mais frequentemente apresentassem bócios de maiores dimensões e história familiar positiva para doença autoimune tiroideia, sugerindo um fundo genético para autoimunidade mais forte.

Após terapêutica com 10mCi de ^{131}I , a taxa de cura aos 6 meses foi de 69%, sendo que destes 69% ficaram em hipotiroidismo. Com o prolongamento do seguimento, a possibilidade de doentes em eutiroidismo evoluírem para hipertiroidismo ou hipotiroidismo não foi excluída. Nesta série, 103 doentes concluíram o seguimento. Destes, 49 atingiram o hipotiroidismo e 14 o eutiroidismo. Quarenta doentes (39%) permaneceram em hipertiroidismo, dos quais 26 foram submetidos a mais uma terapêutica (exceto um doente que realizou duas). Destes 26 doentes, 25 atingiram critérios de cura (21 em hipotiroidismo e 4 em eutiroidismo).

O sucesso desta terapêutica no tratamento da doença de Graves parece aumentar diretamente com a atividade administrada, com taxas de cura, 6 a 12 meses após terapêutica, na ordem dos 60%-73% com a utilização de 5mCi de ^{131}I ^{14,15} e de 79% a 100% para atividades superiores, com aumento proporcional das taxas de hipotiroidismo. No entanto, alguns autores sugerem a inexistência de diferenças na taxa de cura a longo prazo pós terapêutica com atividade de 10 ou 15mCi, sobretudo no que diz respeito à frequência de hipotiroidismo.^{16,17}

Na avaliação das diferenças de parâmetros demográficos e

bioquímicos entre o grupo de doentes curados e não curados, o primeiro grupo apresentou TRAb mais baixos no diagnóstico, imediatamente antes da primeira terapêutica e na primeira observação pós tratamento. Da mesma forma, esse grupo também apresentou hipertiroidismo menos grave imediatamente antes do primeiro tratamento (traduzido por T3L mais baixa) e na primeira observação pós tratamento (traduzido por T3L e T4L mais baixos e TSH mais alta, em mediana na faixa da normalidade).

Na análise bivariada foram encontrados como preditores de cura o género feminino, e os níveis de T3L antes e na primeira observação e aos 6 meses pós tratamento. Os TRAb não apresentaram valor preditivo. No entanto, na regressão multivariada, apenas o valor mais baixo de T3L aos 6 meses permaneceu fortemente associado à cura do hipertiroidismo.

A literatura não é consensual quanto aos preditores de cura do hipertiroidismo da doença de Graves pós ^{131}I .

O **género** parece ser dos fatores que reúne maior consenso, com vários autores a associar o género feminino a maiores taxas de cura.^{8,18,19,20} No entanto, outros não demonstraram esta associação.^{10,16,21} Os nossos dados sugeriam na análise univariada que o género feminino era preditor de cura, no entanto esta associação foi perdida na análise multivariada.

A **idade** não influenciou a taxa de cura dos doentes estudados, resultado que mais uma vez está de acordo com outros autores.^{8,16,18,21} Curiosamente, alguns autores encontraram associação entre idades mais jovens e falência da terapêutica com anti-tiroideus.¹⁸

O uso de **anti-tiroideus de síntese** previamente à terapêutica com ^{131}I foi associado a menor taxa de cura por alguns autores,²²⁻²⁴ sobretudo o uso de propiltiouracilo,^{25,26} especulando-se um efeito radio protetor desta classe de fármacos. No entanto, outros falharam em mostrar esta associação,^{15,16,27} nomeadamente quando respeitado o intervalo de suspensão de 3 a 5 dias para o metimazol antes da administração de radioiodo.²⁸ Noutro estudo este efeito foi encontrado para a atividade de 5 mas não de 10 mCi de ^{131}I .⁸ Na nossa amostra praticamente todos os doentes fizeram terapêutica com anti-tiroideus de síntese antes da terapêutica com ^{131}I , os quais foram suspensos nos 5 dias prévios e posteriores ao tratamento.

A **gravidade do hipertiroidismo** antes da terapêutica com ^{131}I foi um fator preditor de gravidade apenas na análise bivariada. No entanto, outros autores associaram a gravidade do hipertiroidismo avaliada por T4L a menor probabilidade de cura com radioiodo.^{15,29}

Não foram estudados na amostra em causa nem o **volume da glândula tiroideia** nem a **absortometria às 24 horas pós terapêutica**. O primeiro parece ser o fator preditor de cura que reúne maior consenso na literatura.^{8,10,21} O segundo foi preditor de cura em vários estudos.^{20,21,30,31} No entanto, noutros foi a menor captação que se associou a maior probabilidade de cura,³² existindo ainda autores a demonstrar que este parâmetro não teve qualquer influência no resultado final.³³

Apesar do título de TRAb em vários momentos ter sido significativamente mais alto no grupo que não atingiu a cura, a análise de regressão logística não identificou este parâmetro como preditor de cura. Outros estudos associaram TRAb mais altos a taxas significativamente mais altas de persistência de hipertiroidismo.^{10,21} Por outro lado, tanto os doentes curados como os não curados tiveram aumento do título de TRAb após a terapêutica, dado consistentemente descrito para esta modalidade e não para os doentes tratados com anti-tiroideus ou cirurgia e que parece estar na génese da exacerbação da orbitopatia tiroideia.^{10,34}

A estratégia de **bloqueio e substituição** é usada por alguns clínicos, partindo do pressuposto que doses mais altas de anti-tiroideus

terão efeito imunossupressor maior, traduzindo-se em taxas de remissão da doença maiores e menos recidivas subsequentes. Este é ainda um tema que não reúne consenso, com revisões sistemáticas com pareceres distintos.^{35,36} Tentámos perceber se esta estratégia poderia influenciar o resultado do tratamento com ^{131}I , no entanto não encontramos diferenças nas taxas de cura dos doentes tratados com esta estratégia ou com anti-tiroideus de forma isolada.

Este estudo apresenta algumas limitações: em primeiro lugar é um estudo retrospectivo realizado numa única instituição. Em segundo lugar, a avaliação da eficácia da terapêutica com ^{131}I é realizada aos 6 meses, período que poderá ser precoce em alguns casos particulares. Por último, os processos clínicos consultados apresentaram informação limitada para algumas das variáveis analisadas.

Em conclusão, este estudo mostrou que o tratamento com iodo radioactivo (10 mCi) foi efetivo no tratamento da doença de Graves com remissão de doença em percentagem semelhante à descrita na literatura. No entanto, não se observaram associações entre fatores tais como género, idade, título de TRAb, gravidade do hipertiroidismo ou tipo de terapêutica prévia e resposta ao tratamento com ^{131}I . Por isso, não foi possível definir fatores preditores de resposta. Numa percentagem de casos ainda não caracterizada esta atividade pode ser insuficiente.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesses na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99
- Piantanida E, Lai A, Sassi L, Gallo D, Spreafico E, Tanda ML, et al. Outcome prediction of treatment of graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Horm Metab Res.* 2015;47:767-72. doi: 10.1055/s-0035-1555759.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/ American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid.* 2011;21:585-91. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3.
- Cury AN, Meira VT, Monte O, Marone M, Scalissi NM, Kochi C, et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect.* 2012;2:32-7. doi: 10.1530/EC-12-0049.
- Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583-9.
- Mumtaz M, Lin LS, Hui KC, Mohd Khir AS. Radioiodine I-131 for the therapy of graves' disease. *Malays J Med Sci.* 2009;16:25-33.
- Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-7.
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2218-28. doi: 10.1007/s00259-010-1536-8.
- Nwatsock JF, Taieb D, Tessonnier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med.* 2012;11:7-11.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605. doi: 10.1056/NEJMc0801880.
- Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid.* 2007;17:1013-8.
- Magri F, Zerbini F, Gaiti M, Capelli V, Ragni A, Rotondi M, et al. Gender influences the clinical presentation and long-term outcome of graves disease. *Endocr Pract.* 2016;22:1336-42. doi: 10.4158/EP161350.OR.
- Sanyal D, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chatterjee J, Raychaudhuri M, Mukherjee S, Chowdhury S. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc.* 2008;106:360-1, 372.
- Karyampudi A, Hamide A, Halanaik D, Sahoo JP, Kamalanathan S. Radioiodine therapy in patients with Graves' disease and the effects of prior carbimazole therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:688-93.
- Canadas V, Vilar L, Moura E, Brito A, Castellar E. Avaliação da Radioiodoterapia com Doses Fixas de 10 e 15 mCi em Pacientes com Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1069-76.
- Collier A, Ghosh S, Hair M, Malik I, McGarvie J. Comparison of two fixed activities of radioiodine therapy (370 vs. 555 MBq) in patients with Graves' disease. *Hormones.* 2009;8:273-8.
- Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1038-42.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000 26;343:1236-48.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459-68.
- Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kostecki J, Sykala M, et al. Radioiodine therapy for Graves' disease - retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol.* 2015;66:126-31.
- Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Robertson J, Alexander WD. Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radio-iodine (131I) therapy. *Eur J Nucl Med.* 1984;9:464-6.
- Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol.* 2000;53:1-2.
- Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid.* 1995;5:243-7.
- Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2004;14:525-30.
- Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1997;47:425-30.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2946-51. doi: 10.1210/jc.2006-0226.
- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3488-93.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1073-7.
- Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2005;72:623-30.
- Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1998;49:273-80.
- Ruchała M, Sowiński J, Dolata M, Junik R, Gembicki M, Skiba A. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in patients with low thyroid uptake. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2005;8:28-32.
- Razvi S, Basu A, McIntyre EA, Wahid ST, Bartholomew PH, Weaver JU; Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK. Low failure rate of fixed administered activity of 400 MBq 131I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol. *Nucl Med Commun.* 2004;25:675-82.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:69-75. doi: 10.1530/EJE-07-0450.
- Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:489-98. doi: 10.1530/eje.1.01993.
- Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:783-6. doi: 10.1530/eje.1.02169.



Artigo Original

Utilização da TC-4D em Adenomas Paratiroideus de Localização Indeterminada: Correlação Cirúrgica



João Almeida^{a*}, Natalie Antunes^a, Francisco do Rosário^b, António Garrão^b, Maria Olímpia Cid^c, Miguel Allen^c, Evelina Mendonça^d, Cecília Leal^a, Luísa Figueiredo^a, Hugo Marques^e

^aServiço de Radiologia / Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^bServiço de Endocrinologia / Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^cServiço de Cirurgia Geral / Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^dServiço de Anatomia Patológica / Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^eServiço de Radiologia / Serviço de Radiologia do Hospital da Luz e do Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-09-11

Accepted/Aceite: 2019-04-09

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Adenoma/diagnóstico por imagem

Cuidados Pré-Operatórios

Glândulas Paratiroideias/diagnóstico por imagem

Neoplasias das Paratiroides/diagnóstico por imagem

Tomografia Computadorizada Quadridimensional

Keywords:

Adenoma/diagnostic imaging

Four-Dimensional Computed Tomography

Parathyroid Glands/diagnostic imaging

Parathyroid Neoplasms/diagnostic imaging

Preoperative Care

R E S U M O

Introdução: A localização pré-cirúrgica dos adenomas paratiroideus é importante para o sucesso cirúrgico e redução de morbilidade desta intervenção. Nos últimos anos, a tomografia computadorizada quadridimensional (TC-4D) cérvico-torácica tem emergido como uma técnica complementar às modalidades tradicionais (ecografia e cintigrafia) na localização de adenomas paratiroideus de localização indeterminada. Foi avaliada a experiência inicial de aplicação da TD-4D em adultos com hiperparatiroidismo primário (HPTP) e exames de imagem tradicionais negativos ou inconclusivos. **Métodos:** Foram incluídos doentes adultos consecutivos com diagnóstico laboratorial de hiperparatiroidismo primário com exames de imagem tradicionais negativos ou inconclusivos, que realizaram TC-4D e posterior cirurgia com finalidade curativa entre Maio de 2015 e Dezembro de 2017. Foi comparado o relatório radiológico e imagens da TC-4D com o resultado histológico da peça operatória.

Resultados: Dos 11 doentes submetidos a cirurgia, em 91% dos casos o resultado histológico foi adenoma paratiroideu (n=10) e em 9% de hiperplasia paratiroideia (n=1), tendo-se verificado descida do valor de PTH (*parathyroid hormone*) intra-operatório em 77% dos casos (n=7) e normalização do valor de PTH no pós-operatório recente em 91% dos casos (n=10). A TC-4D identificou de forma precisa a localização do tecido paratiroideu hiperfuncionante em todos os casos (n=11). A ecografia e a cintigrafia identificaram apenas, respectivamente, 36% (n=4) e 18% (n=2) das lesões.

Conclusão: Os resultados iniciais da nossa experiência na aplicação da TC-4D demonstraram que é uma técnica promissora na localização de adenomas paratiroideus de localização incerta, devendo ser considerada em casos onde a ecografia e cintigrafia são negativas ou discordantes.

Application of 4D-CT in Poorly Located Parathyroid Adenomas: Surgical Correlation

A B S T R A C T

Introduction: Presurgical localization of parathyroid adenomas is important, improving surgical outcome and reducing its morbidity. In the last years, cervico-thoracic four-dimensional computed tomography (4D-CT) has emerged as a complementary imaging technique to the traditional methods (ultrasound and scintigraphy) for presurgical localization of parathyroid adenomas of unknown location. We reviewed our initial experience in the use of 4D-CT in adults with primary hyperparathyroidism and negative or inconclusive traditional imaging modalities.

Methods: Inclusion criteria were consecutive adults with primary hyperparathyroidism with negative or inconclusive traditional imaging modalities, who underwent 4D-CT and later curative sur-

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joao.manuel.almeida@hotmail.com (João Roque de Almeida)

Rua Maria Veleda 3-3D

1500-441 Lisboa

<https://doi.org/10.26497/ao180081>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gery, between May 2015 and December 2017. We compared the report and images from 4D-CT to the histopathologic report after surgery.

Results: Of the eleven patients who underwent cervical surgery, in 91% the histology was parathyroid adenoma (n=10) and in 9% parathyroid hyperplasia (n=1), with lowering of intraoperative parathyroid hormone in 77% of patients (n=7) and normalization of parathyroid hormone after surgery in 91% (n=10). 4D-CT identified all the cases of hyperfunctioning parathyroid tissue (n=11). Ultrasound and scintigraphy identified, respectively, 36% (n=4) and 18% (n=2) of the lesions.

Conclusion: 4D-CT is a promising modality for localization of parathyroid adenomas of unknown location, as showed by our initial results, and should be considered in cases where ultrasound or scintigraphy were negative or inconclusive.

Introdução

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma doença que resulta do excesso de produção de hormona paratiroideia (PTH - *parathyroid hormone*) por uma ou mais glândulas paratiroideias, levando a hipercalcémia.¹

Muitas vezes assintomática, as queixas da doença resultam de litíase renal recorrente, fraturas patológicas múltiplas, perda de massa óssea ou sintomatologia decorrente de hipercalcémia (como osteopenia, depressão ou fadiga), baseando-se o diagnóstico bioquímico na detecção de hipercalcémia associada a um valor de PTH inapropriadamente normal ou elevado.¹

Por ser maioritariamente uma condição assintomática, a determinação da incidência tem sido alvo de discussão. Estimam-se cerca de 50 novos casos por 100 000 habitantes na população norte-americana no período compreendido entre 1998 e 2010.²

É 2 a 3 vezes mais frequente no sexo feminino, com maior prevalência entre a quinta e sétima décadas de vida.^{1,2} Pode apresentar-se de forma esporádica ou familiar.³

A maioria dos casos de HPTP é causada por adenoma paratiroideu único (80%-85%), podendo também ser causada por adenoma duplo (2-5%), hiperplasia difusa (10%-15%) ou por carcinoma paratiroideu (<1%).⁴⁻⁸

O HPTP pode ser curado pela ressecção da região glandular hiperprodutora, estando a cirurgia indicada em: doentes com HPTP sintomático; doentes assintomáticos com concentração de cálcio sérico ≥ 1 mg/dL em relação ao valor de referência, clearance de creatinina < 60 mL/min, litíase renal, osteoporose ou idade inferior a 50 anos.⁹

O tratamento clássico da doença consistia na exploração cervical bilateral das 4 glândulas paratiroideias através de uma grande incisão transversal, associada a uma elevada taxa de complicações (lesão do nervo laríngeo recorrente, hipoparatiroidismo, hemorragia), pelo que se favorece uma abordagem minimamente invasiva, dirigida à região glandular hiperprodutora.^{5,8,9}

Nos doentes com indicação cirúrgica, a realização de exames de imagem pré-cirurgia permite localizar a doença a um quadrante do pescoço, limitando a abordagem cirúrgica apenas a esse quadrante através de uma pequena incisão, com equivalente taxa de sucesso face à abordagem clássica mas com menor taxa de complicações, menor tempo operatório e melhor resultado cosmético.¹⁰

As modalidades de imagem tradicionais usadas como primeira linha na localização pré-operatória de tecido paratiroideu hiperfuncionante são habitualmente a ecografia cervical e a cintigrafia com Tc99m-sestamibi. Nos últimos anos, têm surgido algumas alternativas, habitualmente usadas como segunda linha, nomeadamente a tomografia computadorizada tetra-dimensional (TC-4D) e a ressonância magnética.¹¹

A TC-4D cérvico torácica consiste num protocolo específico multifásico, evidenciando as características de perfusão tecidual pelo contraste ao longo do tempo, e permitindo reconstruções

multiplanares com grande detalhe e precisão anatómica.¹²

A densidade basal, associada à variação da mesma nas diferentes fases permite diferenciar adenomas paratiroideus, de tecido tireoideu ou ganglionar.

O padrão característico de captação de contraste dos adenomas paratiroideus é a demonstração de um pico de captação na fase arterial (25s), *washout* de contraste na fase tardia (80s) e baixa atenuação na aquisição sem contraste endovenoso (Fig. 1).^{13,14}

O nosso objectivo no presente estudo é avaliar a aplicação e utilidade da TC-4D em doentes com HPTP clínico que apresentam ecografia/cintigrafia discordantes ou inconclusivas.

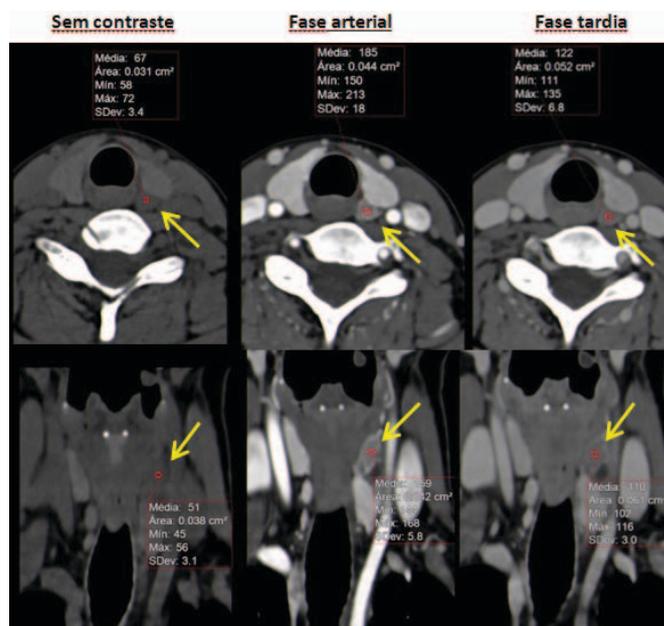


Figura 1. Adenoma paratiroideu identificado em exame TC-4D. Apresenta o padrão típico de captação de contraste: pico de captação na fase arterial (25s), *washout* de contraste na fase tardia (80s) e baixa atenuação na aquisição sem contraste endovenoso.

Material e Métodos

Doentes

Foi feita uma avaliação retrospectiva de um grupo de doentes consecutivos com HPTP confirmado a nível bioquímico e com exames de imagem de primeira linha negativos ou inconclusivos (ecografia/cintigrafia) que realizou TC-4D para localização da lesão paratiroideia hiperfuncionante, e posteriormente submetidos a cirurgia para excisão das lesões paratiroideias, no período entre Maio de 2015 e Dezembro de 2017.

Foi comparado o relatório radiológico e imagens da TC-4D com o resultado histológico da peça operatória após cirurgia, com

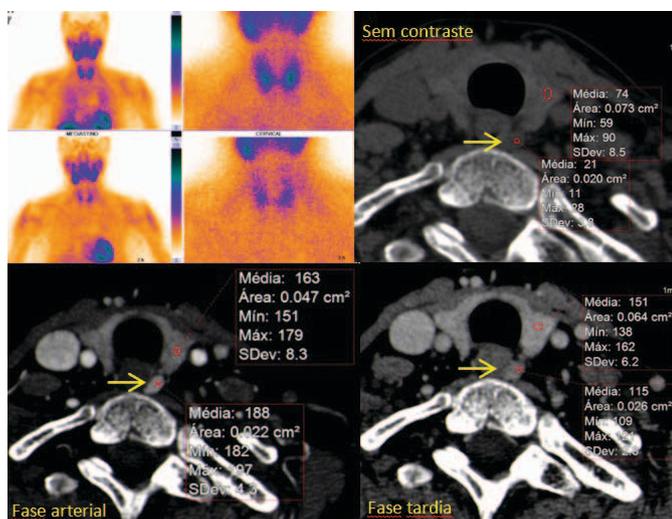


Figura 2. Caso 5: Mulher de 71 anos, com história de fracturas patológicas. Após ecografia e cintigrafia negativas, realizou TC-4D, que detectou um nódulo em topografia profunda, compatível com adenoma paratiroideu esquerdo.

o objectivo de perceber a utilidade da TC-4D em lesões de localização indeterminada.

Foram utilizados como critérios de inclusão a existência de resultado histológico definitivo da peça cirúrgica e a realização prévia de TC-4D, em doentes com ecografia/cintigrafia discordantes/inconclusivos. Foram excluídos 3 doentes que recusaram cirurgia ou cujo follow-up se perdeu, apesar da TC-4D ter identificado lesão compatível com adenoma paratiroideu nos três casos. Foram obtidos os dados demográficos dos doentes, nomeadamente idade, sexo, índice de massa corporal, nível de cálcio e PTH pré e pós-cirurgia, procedimento cirúrgico realizado e complicações cirúrgicas.

Técnica tomodensitométrica

Os estudos TC-4D foram realizados num aparelho de TC multicorte com dupla-ampola (SIEMENS SOMATON *Definition / FORCE*), com aquisição volumétrica prévia à administração EV de contraste iodado, do hióide à fúrcula esternal (confirmando-se se a tiróide foi abrangida na totalidade), seguido de duas aquisições após administração de contraste iodado (*ULTRAVIST* – 370 mg/mL, 80 mL, com taxa de infusão de 4 mL/s, seguido de 25 mL de soro fisiológico), aos 25 e 80 segundos, do ângulo da mandíbula à carina traqueal.

Tabela 1. Apresentação dos resultados.

Caso	Idade	Sexo	Cálcio pré-op	PTH pré-op	Tamanho da lesão (mm)	Ecografia	Cintigrafia	TC-4D	PTH pós-op	Resultado Histológico
1	63	M	11	268	14x9x7	Negativa	Negativa	Positiva	29	Adenoma Paratiroideu
2	57	M	11	157	25x23x14	Negativa	Negativa	Positiva	41	Adenoma Paratiroideu
3	42	F	11,7	131	19x9x8	Positiva	Negativa	Positiva	30	Adenoma Paratiroideu
4	45	F	12	241	42x23x20	Positiva	Negativa	Positiva	60	Adenoma Paratiroideu
5	71	F	10,7	242	14x9x6 e 10x5x4	Negativa	Negativa	Positiva	36	Adenoma Paratiroideu
6	67	F	11,3	180	10x6x6	Negativa	Negativa	Positiva	76	Hiperplasia Paratiroideia
7	70	F	10,8	105	18x8x6	Negativa	Positiva	Positiva	18	Adenoma Paratiroideu
8	67	F	12	236	25x15x9	Positiva	Negativa	Positiva	23	Adenoma Paratiroideu
9	61	F	12,3	1000	75x35x30	Positiva	Positiva	Positiva	65	Adenoma Paratiroideu
10	50	F	10	89	11x5x5	Negativa	Negativa	Positiva	47	Adenoma Paratiroideu
11	59	F	11,2	264,1	20x15x14	Negativa	Negativa	Positiva	51	Adenoma Paratiroideu

Valores de referência: PTH 15-65 pg/mL ; Ca 8,5-10,1 mg/dL

As 3 aquisições foram reconstruídas com 1 mm de espessura e incremento de 0,7 mm. Em relação à dose de radiação utilizada, o valor médio de DLP foi de 524,3 mGycm, com estimativa de dose efectiva de 3,1 mSv (factor de conversão de 0,0059).¹⁵

As imagens foram visualizadas em *workstation TERARECON* que permitiram avaliação multiplanar. O relatório elaborado incluiu a descrição detalhada da localização anatómica da lesão suspeita para melhor referência cirúrgica.

A abordagem operatória foi deixada ao critério da equipa cirúrgica, tendo incluído exploração dirigida a um quadrante, exploração unilateral ou bilateral, consoante o caso clínico.

Resultados

Onze doentes cumpriram os critérios de inclusão admitidos (Tabela 1). A idade média foi de 59 anos (variando entre 42-71 anos), sendo 82% dos doentes do sexo feminino (n=9). Nenhum dos doentes tinha antecedentes de cirurgia cervical.

O valor médio pré-cirurgia de cálcio sérico foi de 11,15 mg/dL (valor normal 8,5-10,1 mg/dL) e o valor médio de PTH pré-cirurgia foi de 253 pg/mL (valor normal 15-65 pg/mL).

Todos os doentes realizaram ecografia e cintigrafia pré-cirurgia, tendo a ecografia sido positiva em 36% dos casos (n=4), a cintigrafia foi positiva em 18% dos casos (n=2), foram discordantes em 45% dos casos (n=4) e ambas negativas em 58% dos casos (n=6 doentes).

Do total de onze doentes, 64% (n=7) realizaram exploração dirigida a um quadrante para paratiroidectomia, 18% (n=2) realizaram exploração bilateral (por adenoma duplo – Tabela 1, caso 5 - e por suspeita de doença bilateral levantada após ressonância magnética, não confirmada após cirurgia – Tabela 1 caso 2), e 18% (n=2) realizaram hemitiroidectomia por apresentarem patologia tiroideia concomitante.

Dos 11 doentes submetidos a cirurgia, em 91% dos casos o resultado histológico foi adenoma paratiroideu (n=10) e em 9% foi hiperplasia paratiroideia (n=1), tendo-se verificado descida do valor de PTH intra-operatório em 77% dos casos (n=7) e normalização do valor de PTH no pós-operatório recente em 91% dos casos (n=10).

A TC-4D identificou de forma precisa a localização do tecido paratiroideu hiperfuncionante em todos os casos (n=11). Comparativamente, a ecografia e a cintigrafia identificaram apenas, respectivamente, 36% (n=4) e 18% (n=2) das lesões.

Em 9% dos casos (n=1) verificou-se a presença de doença multiglandular (adenoma duplo), tendo sido correctamente identificado por TC-4D (Tabela 1 – caso 5).

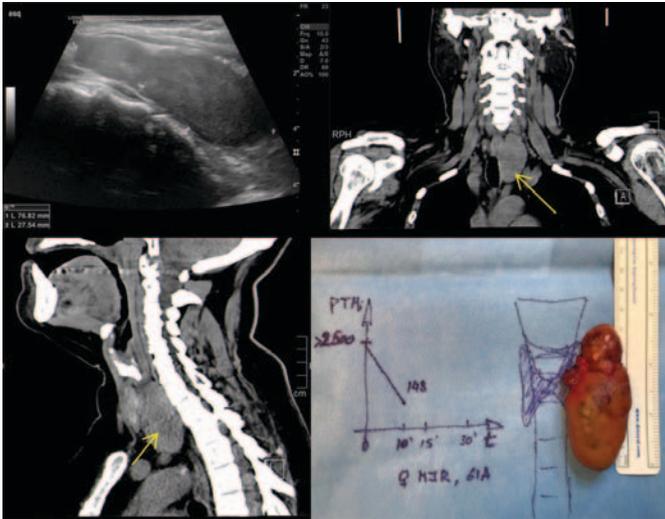


Figura 3. Caso 9: Mulher de 61 anos, insuficiente renal, com volumoso adenoma paratiroideu esquerdo identificado em ecografia. Devido às dimensões da lesão (75x32x20 mm), foi realizada TC de forma complementar para melhor caracterização dos limites da lesão.

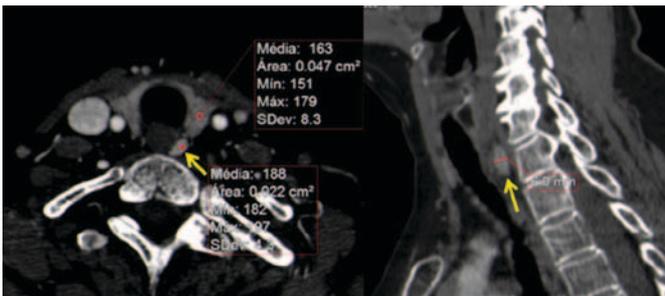


Figura 4. Caso 6: Mulher de 67 anos, com hiperparatiroidismo primário. Após ecografia e cintigrafia negativas, realiza TC-4D com identificação de lesão única sugestiva de adenoma. O resultado histológico foi de hiperplasia paratiroideia.

Num dos doentes avaliados (**Tabela 1 – caso 6**), a TC-4D sugeriu a existência de lesão compatível com adenoma, mas revelou tratar-se de hiperplasia paratiroideia após diagnóstico histológico (**Fig. 4**). Registou-se normalização do valor de PTH nas primeiras semanas após cirurgia, no entanto, o valor de PTH do doente voltou a subir passado algum tempo.

Discussão

Pretendemos avaliar a nossa experiência inicial de aplicação da TC-4D em doentes consecutivos com adenomas paratiroideus de localização indeterminada.

Os resultados iniciais do nosso estudo, apesar do número de doentes avaliados ainda ser reduzido, demonstraram uma elevada eficácia da TC-4D na localização da lesão hiperfuncionante e respectivo quadrante afectado na doença uniglandular. No grupo de doentes que avaliámos, a TC-4D demonstrou elevada sensibilidade na identificação de adenomas paratiroideus, tendo sido concordante com o resultado histológico da peça cirúrgica na grande maioria dos casos.

Os resultados que obtivemos estão de acordo com os resultados publicados por outros autores, com sensibilidades da TC-4D que variam entre os 70% e os 92%.^{12,16-21} Segundo uma meta-análise que incluiu 43 estudos comparando as várias técnicas de imagem para localização pré-operatória no hiperparatiroidismo

primário, a ecografia e cintigrafia demonstraram, respectivamente, uma sensibilidade de 76,1% e 78,9%. A TC-4D, apesar do menor número de estudos incluídos, demonstrou uma sensibilidade de 89,4%, sugerindo que a TC-4D poderá ser superior à ecografia e cintigrafia na localização pré-cirúrgica destas lesões.²²

As modalidades de imagem tradicionais apresentam algumas limitações comparativamente à TC-4D: A ecografia é um método operador dependente, encontrando-se limitada nos casos de adenomas paratiroideus heterotópicos, sobretudo de localização profunda (**Fig. 2**), retrofaríngea ou mediastínica, em doentes obesos ou com bócio multinodular de grandes dimensões, devido ao aumento do tecido interposto entre a sonda e as paratiróides, assim como em lesões paratiroideias de grandes dimensões (como é patente no caso ilustrado na **Fig. 3**, onde não se define tão bem o limite inferior da lesão mesmo utilizando sonda convexa de menor frequência).¹¹ A cintigrafia apresenta reduzida resolução espacial, com baixa sensibilidade para adenomas paratiroideus infracentimétricos ou quando coexistem outras lesões na mesma topografia.²³

A TC-4D apresenta como contra-indicações relativas a existência de alergia ao contraste iodado ou alterações da função renal.

A TC-4D e a cintigrafia, ao contrário da ecografia, são exames que expõem o doente à radiação. Este risco é mais expressivo em doentes jovens, com idade inferior a 30 anos, face a doentes de idade mais avançada (acima dos 50 anos).

Na literatura, alguns autores referem que a dose efectiva de radiação num exame TC-4D é ligeiramente superior à dose efectiva na cintigrafia (5,56 versus 3,33 mSv).²⁴

No grupo de doentes do nosso artigo, devido à evolução dos aparelhos TC e à adaptação do protocolo no sentido de minimizar a exposição à radiação, obtivemos uma dose efectiva média de 3,1 mSv, significativamente abaixo da dose TC dos autores acima referidos, e inclusivamente ligeiramente inferior à dose referida da cintigrafia.

Esta dose de radiação constitui um aumento negligenciável de risco de cancro ao longo da vida (< 0,5%), sobretudo em doentes de idade avançada.²³

A ressonância magnética, sendo um método de imagem que não expõe o doente a radiação ionizante, poderá ter vantagens, sendo uma técnica com utilização crescente mas ainda com experiência limitada.¹¹

Conclusão

Assim, os resultados iniciais da nossa experiência na aplicação da TC-4D demonstraram que é uma técnica promissora na localização de adenomas paratiroideus de localização incerta. Devido ao seu grande potencial, consideramos que poderá ser pertinente estudar a sua utilização futura como método complementar de primeira linha, possivelmente em conjunto com a ecografia, na avaliação inicial pré-operatória de doentes com HPTP.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Bilezikian JP, Silveberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med*. 2004;350:1746-51.
- Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.003.
- Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res*. 2002;17:37-43.
- Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:359-72.
- Hoang JK, Sung WK, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: Tips and traps for technique and interpretation. *Radiology*. 2014;270:15-24. doi: 10.1148/radiol.13122661.
- Piciucchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteuci F. Primary hyperparathyroidism: imaging to pathology. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:59.
- Oliveira M, Maeda S, Dreyer P, Lobo A, Andrade V, Hoff A, et al. Importance of parathyroid SPECT and 99mTc scintigraphy, and of clinical, laboratorial, ultrasonographic and citologic correlation in the preoperative localization of the parathyroid adenoma – pictorial assay. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:4.
- Malinzak M, Sosa J, Hoang J. 4D-CT for detection of parathyroid adenomas and hyperplasia: state of the art imaging. *Curr Radiol Rep*. 2017;5:8.
- Bilezikian J, Brandi M, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561-69. doi: 10.1210/jc.2014-1413
- Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven TJ, Burger H, de Lange EE. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology*. 2001;220:631-9.
- Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in parathyroid imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26:151-66. doi: 10.1016/j.mric.2017.08.009.
- Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery*. 2006;140:932-40.
- Gafton AR, Glastonbury CM, Eastwood JD, Hoang JK. Parathyroid lesions: characterization with dual-phase arterial and venous enhanced CT of the neck. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:949-52. doi: 10.3174/ajnr.A2885.
- Beland MD, Mayo-Smith WW, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:61-5. doi: 10.2214/AJR.10.4459.
- American Association of Physicists in Medicine. Report No. 096 - The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT. Alexandria: AAOM; 2008.
- Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawande A, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2010;148:1129-37. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.002.
- Randall GJ, Zald PB, Cohen JI, Hamilton BE. Contrast-enhanced MDCT characteristics of parathyroid adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:139-43. doi: 10.2214/AJR.08.2098.
- Kutler DI, Moquete R, Kazam E, Kuhel WI. Parathyroid localization with modified 4D computed tomography and ultrasonography for patients with primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope*. 2011;121:1219-24. doi: 10.1002/lary.21783.
- Starker LF, Mahajan A, Björklund P, Sze G, Udelsman R, Carling T. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1723-8. doi: 10.1245/s10434-010-1507-0.
- Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E, et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1994;129:870-5.
- Van Husen R, Kim LT. Accuracy of surgeon-performed ultrasound in parathyroid localization. *World J Surg*. 2004;28:1122-6.
- Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:577-83. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5.
- Mohebbati A, Shaha AR. Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:457-68. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.10.010.
- Madorin CA, Owen R, Coakley B, Lowe H, Nam KH, Weber K, et al. Comparison of radiation exposure and cost between dynamic computed tomography and sestamibi scintigraphy for preoperative localization of parathyroid lesions. *JAMA Surg*. 2013;148:500-3. doi: 10.1001/jamasurg.2013.57.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Endocrine Approach in Gender Dysphoria: The Experience in a Reference Centre



Diana Martins^{a*}, Margarida Bastos^b, Sandra Paiva^b, Carla Baptista^c, Lúgia Fonseca^d, Graça Santos^d, Francisco Falcão^e, Giselda Carvalho^e, Sara Campos^e, Francisco Rolo^f, Paulo Temido^f, Paulo Azinhais^f, Carla Diogo^g, Susana Pinheiro^g, Sara Ramos^g, Francisco Carrilho^c

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^bServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^cServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^dServiço de Psiquiatria do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^eServiço de Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual do CHUC, E.P.E. / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^fServiço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^gServiço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Queimados do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, URGUS-Unidade de Reconstrução Génito Urinária e Sexual, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-09-07

Accepted/Aceite: 2018-12-03

Online: 2019-09-30

Keywords:

Endocrine System
Gender Dysphoria
Transgender Persons

Palavras-chave:

Disforia de Género
Pessoas Transgénero
Sistema Endócrino

A B S T R A C T

Introduction: Gender dysphoria (GD) is characterized by a marked discordance between the psychological perception of individual sex and the biological phenotype. In the present article, the authors aimed to analyze the clinical data of a cohort of subjects diagnosed with GD, referred to a national unit, specialized in the endocrine, psychiatric and surgical treatment of this entity.

Methods: Data about demographics and response to treatment, were retrospectively analysed in 85 subjects diagnosed with GD, who were observed in the Endocrinology Consultation, during a 12-year period.

Results: It was verified that among 85 patients included in the study, 38 (44.7%) were transgender females and 47 (55.3%) were transgender males. The number of patients seeking treatment substantially increased in the last 5 years, with an inferior age of referral in transgender males. Sixty-three patients (74.1%) started cross-sex hormone therapy, deprived of significant adverse events, and gender affirming surgery was performed in 25 patients (29.4%).

Conclusion: Our study revealed a progressively growing number of patients seeking sexual reassignment, being predominantly transgender males. The majority of subjects started hormone therapy without substantial related adverse events, corroborating that it may be considered as a relatively safe treatment. Gender affirming surgery was performed in a reasonable number of patients, which was comparable with the experience of other centers.

Abordagem Endocrinológica na Disforia de Género: A Experiência num Centro de Referência

R E S U M O

Introdução: A disforia de género (DG) é caracterizada por uma discordância marcada entre a percepção psicológica do sexo individual e o fenótipo biológico. No presente artigo, os autores pre-

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: diana.cruz@gmail.com (Diana Martins)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto; 3000-075 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180078>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tenderam analisar os dados clínicos referentes a uma coorte de indivíduos com o diagnóstico de DG, referenciados para uma unidade especializada no tratamento endocrinológico, psiquiátrico e cirúrgico desta entidade.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente dados demográficos e sobre a resposta ao tratamento em 85 indivíduos, com o diagnóstico de disforia de gênero, observados em consulta de endocrinologia, durante um período de doze anos.

Resultados: Verificou-se que de 85 indivíduos incluídos no estudo, 38 (44,7%) correspondiam a mulheres transgênero e 47 (55,3%) a homens transgênero. O número de indivíduos a solicitarem tratamento aumentou substancialmente nos últimos 5 anos, com idade de referência inferior no grupo de homens transgênero. Sessenta e três indivíduos (74,1%) iniciaram terapêutica hormonal, sem efeitos adversos significativos. Foram realizadas cirurgias de reatribuição sexual em 25 elementos da amostra (29,4%).

Conclusão: O estudo apresentado revelou um número progressivamente crescente de indivíduos a solicitarem reatribuição sexual, sendo predominantemente homens transgênero. A maioria dos indivíduos iniciou terapêutica hormonal sem eventos adversos associados substanciais, corroborando que esta poderá ser considerada como um tratamento relativamente seguro. Foram realizadas cirurgias de reatribuição sexual num número razoável de indivíduos, o que foi comparável com a experiência de outros centros.

Introduction

The definition of gender dysphoria (GD) was originally presented by Fisk in 1973, to describe individuals who experienced a profuse discomfort with the assigned or birth gender and urged for sex reassignment.¹ More recently, in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), the expression “gender identity disorder” was reviewed and replaced by “gender dysphoria”, reflecting an alteration in the perception of the disorder, in an effort to better characterize the experiences of affected children, adolescents, and adults. According with DSM-5, the diagnosis of gender dysphoria is currently characterized as a marked difference between the gender experienced by the individual and the gender that is recognized; in children, the desire for being attributed with another gender must be present and verbalized. Additionally, it is considered as a condition that causes clinically significant distress or impairment in social, occupational and other important areas of individual activity.²

Few studies evaluated the prevalence of GD nevertheless, most of the data are probably underrated. De Cuypere *et al* reported the results of one of the largest studies on this subject so far, having described a significant variability in the prevalence of this entity, which was associated with the geographical location and different social characteristics of populations.³ In adults, according with DSM-5, the prevalence of GD is respectively 0.005% - 0.014% of adult males and 0.002% - 0.003% of adult natal females, with a ratio up to 3:1 of genotypic males to genotypic females.²

Concerning the etiological factors, some authors suggest a biologic etiology for GD, since studies about disorders of sexual development and neuroanatomical examination have been providing evidence on an organic basis.⁴⁻¹¹ However, considering the small sample size of most of the studies on this topic, these assumptions must be taken with carefulness.

The objective of cross-sex hormone therapy (CHT) and gender affirming surgery (GAS) is mainly the improvement of well-being and quality of life (QoL) of these patients, together with the acquisition of phenotypic features of the aimed gender. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (HBIGDA), which is nowadays recognized as the World Professional Association of Transgender Health (WPATH), published the first clinical care guidelines in 1979. More recently, the clinical practice guidelines of the Endocrine Society and other similar recommendations as “The Standards of Care for the Health of

Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People - Version 7” (WPATH SOC7) have been presented, contributing for the standardization of treatment in these patients.^{12,13} According to the referred orientations, sex reassignment is considered as a multidisciplinary treatment, which should be ideally managed by a multidisciplinary team at centers with competencies to provide diagnostic assessment, psychotherapy, real-life experience, hormone therapy and GAS.

Current research has been settling hormone therapy as a valuable and relatively safe resource in adults with GD. Murad *et al* demonstrated an improvement of about 80% in GD subjects who performed CHT, usually accompanied by GAS, regarding psychological symptoms and QoL.¹⁴ Still, cross-sex hormone regimens can be associated with significant medical complications and several studies have been reporting short and long-term effects.¹⁵

Regarding GAS, the current recommendations point that surgical treatment should be performed if the subject preserves the desire of a definitive surgical change, exclusively after the development of an acceptable social role modification and in the presence of satisfactory results of hormone therapy.¹³ However, in the case of adolescents, surgery is not indicated before reaching adulthood, although the decision may be made before it. Contemporary outcome studies indicate that GAS has beneficial effects on different dimensions of patients’ lives, however the process of social adaptation of transsexual patients still comprises several difficulties.^{16,17}

In the present article, the authors intend to report an analysis of the clinical and demographic data of a cohort of subjects diagnosed with GD and referred to a national unit, dedicated to the clinical assessment, hormone treatment and GAS in this setting.

Material and Methods

The authors performed a retrospective and cross-sectional study which included 85 subjects diagnosed with gender identity disorder and GD, observed in the Endocrinology Consultation of a reference care center between January 2004 and September 2015. No exclusion criteria were applied.

Ever since 2011, all patients were specifically referred to UR-GUS (Unit for Genital-Urinary and Sexual Reconstruction of Coimbra Hospital and University Centre) in order to perform clinical evaluation, hormone therapy and GAS (minimum age of 18 years old). The URGUS consists of a reference unit of the Portuguese National Health System, which was created in November 2011

and fully accredited by Directorate-General of Health (DGS) in October 2017. It directs its activity by the values of human dignity, respect for ethics, following well-established medical, surgical and psychological practices. The purposes of URGUS include the medical treatment and GAS in cases of GD, based in protocols that follow the WPATH and the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines.^{12,13} URGUS establishes as a gateway the consultation of Sexology, carried out by a Psychiatrist or Psychologist, and after this consultation the patient initiates a sequence of specific evaluations and treatments, under the responsibility of a multidisciplinary team that integrates several specialties (Endocrinology, Urology, Gynecology, General Surgery and Plastic Surgery).

In relation to hormone therapy protocol established in the Endocrinology Consultation, transgender females initiate treatment with oral estrogen, consisting of oral estradiol (2–6 mg daily). The aim of the treatment is to ideally maintain serum estradiol at the mean daily level for premenopausal women (<200 pg/mL), and serum testosterone level in the female range (<55 ng/dL). In order to intensify anti-androgen effect, cyproterone acetate (25-50 mg daily) or spironolactone (100-200 mg daily) are added to therapy in selected patients. Regarding transgender males, intramuscular testosterone enanthate (250 mg) is generally administered every 2 weeks, and doses titrated considering testosterone blood levels in the normal age-adjusted male range and also hematocrit levels. In some cases, in order to suppress luteinizing hormone, follicle-stimulation and ovarian function, a long-acting analogue of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) - triptorelin acetate 11.25 mg, subcutaneously, every 3 months - is added to therapy.

The patients were generally evaluated on a 3-months basis by a specialized doctor, depending on the period of the gender affirming process, which included clinical and analytical monitoring of therapy effects and related adverse events.

The age of clinical presentation and of admission in the Endocrinology Consultation, as well as concomitant comorbidities, the treatment performed and potential related adverse events, or

complications were some of the analyzed variables.

The statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 and a descriptive assessment of the data was carried out. Results of continuous measurements were presented as mean \pm standard deviation (SD) and results of categorical measurements were numerically presented (frequency and percentages). Student's t-test was performed to evaluate normally distributed numerical data and chi-square test to analyze categorical variables. For all the analyses, level of significance was accepted as $p \leq 0.05$.

Results

A total of 85 patients were included in the sample. The baseline demographic and clinical characteristics of gender variant subjects are outlined in [Table 1](#).

The majority of patients were transgender males (55.3% vs 44.7%). The average age of presentation to the Endocrinology Consultation was 29.3 ± 11.6 years, being statistically inferior in transgender males (25.4 ± 9.9 vs 34.2 ± 11.8 ; $p < 0.001$). It was also observed that the age of clinical presentation was significantly inferior in this cluster (6.3 ± 2.1 vs 8.5 ± 3.8 ; $p = 0.005$).

Overall, 23.5% of patients were unemployed, with a higher rate seen in transgender males (14.1% vs 9.4%). Nearly 38% of patients were employed at time of presentation and 28.2% were students.

The presence of a psychiatric disorder was the most frequent associated comorbidity (30.5%), followed by the presence of thyroid disease (8.2%), which was identified in the Endocrinology Consultation. Concerning the family history, it is interesting to note that in 4 patients, a history of transsexuality was identified in first or second degree relatives.

Although yearly totals are diverse, there was an important increase over time in the number of persons seeking CHT ([Fig. 1](#)). The hormone treatment was initiated in 38 (80.8%) of transgender males and in 25 (65.8%) of transgender females ([Table 2](#)).

Table 1. Demographic and descriptive characteristics of study population.

Demographic data	Transgender females	Transgender males	<i>p</i>
Number of subjects	38 (44.7%)	47 (55.3%)	-
Age of clinical presentation (years)	8.5 ± 3.8	6.3 ± 2.1	0.005
Age at referral (years)	34.2 ± 11.8	25.4 ± 9.9	<0.001
Age at initiation of CHT (years)	27.7 ± 11.7	25.1 ± 7.4	0.275
Associated Diseases	Transgender females (%)	Transgender males (%)	Total (%)
Type 2 diabetes mellitus	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
Thyroid disease ¹	1 (1.2)	6 (7.0)	7 (8.2)
Neoplasia	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
HIV-positive	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (3.5)
History of drug addiction	2 (2.4)	3 (3.5)	5 (5.9)
Karyotype alteration ²	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
Psychiatric disorder	15 (17.6)	11 (12.9)	26 (30.5)
Employment status	Transgender females (%)	Transgender males (%)	Total
Employed	17 (20.0)	15 (17.7)	31 (37.7)
Retired	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (4.7)
Unemployed	8 (9.4)	12 (14.1)	20 (23.5)
Student	9 (10.6)	15 (17.7)	24 (28.2)

Legenda: HIV = human immunodeficiency virus; Thyroid disease¹=papillary thyroid carcinoma; Karyotype alteration²= Turner syndrome.

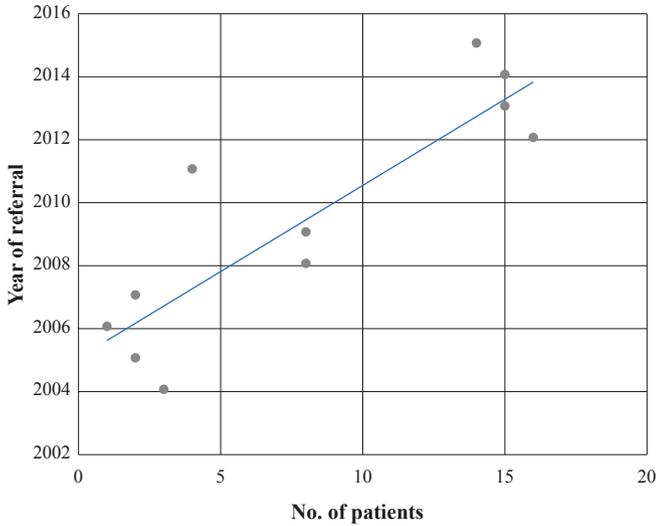


Figure 1. Number of patients presenting for cross-sex hormonal therapy between 2004 and 2015.

Table 2. Hormone therapy and reported adverse events.

	Transgender females (%)	Transgender males (%)	<i>p</i>	Total
Hormone therapy	25 (65.8)	38 (80.8)	0.115	63 (74.1)
Reported adverse events	3 (12.0)	8 (21.1)	-	11 (17.5)

Compared with transgender males, a larger number of transgender females started hormone therapy preceding their first visit to us (10.6% vs 2.4%), without medical supervision. In transgender females, all of the 25 subjects initiated oral estradiol therapy, with a smaller number of patients (n=11) requiring treatment with antiandrogens. Concerning transgender males, all of the 38 patients who underwent CHT performed testosterone enanthate therapy and in 22 individuals a long-acting analogue of GnRH was added to treatment.

Regarding the level of treatment-related adverse effects, they were reported in a total of 11 patients. The most frequent one was the appearance of acne associated with the administration of testosterone enanthate, followed by the occurrence of peripheral edema, related with the administration of estradiol (Table 3). In addition, it is relevant to note that there were no episodes of acute thromboembolism in any patient or other major adverse-effects.

Table 3. Specification of hormone treatment-related adverse events.

Adverse event	Formulation	No. of patients
Acne	Testosterone enanthate	7
Peripheral edema	Estradiol valerate	2
Headaches	Estradiol valerate	1
Panic attacks	Testosterone enanthate	1

Concerning the surgical treatment, this was performed in 15 (31.9%) of transgender males and in 10 (26.3%) of transgender females. It is relevant to mention that 11 of the patients included in this study had already performed at least one surgical procedure before their assessment at URGUS. In transgender females, sur-

geries included breast augmentations (8 patients), vaginoplasties (5 patients), orchiectomy (2 patients) and facial cosmetic surgery (1 patient). In transgender males, the most frequent surgical interventions were bilateral mastectomy (in 11 patients), total hysterectomy plus bilateral anexectomy (in 6 patients), vaginectomy (in 6 patients) and phalloplasty in 5 patients (Table 4).

At the end of the study, patients presented a mean follow-up of 27.24 months. A total of 21 subjects were awaiting approval for surgical intervention and 11 patients were already approved and included in the waiting list for surgery.

Table 4. Gender affirming surgeries performed in the whole cohort.

Transgender females	No. (%)	Transgender males	No. (%)
Breast augmentation	8 (21.1)	Bilateral mastectomy	11 (23.4)
Vaginoplasty	4 (10.5)	Hysterectomy plus bilateral anexectomy	6 (12.8)
Orchiectomy	2 (5.3)	Vaginectomy	6 (12.8)
Facial cosmetic surgery	3 (7.9)	Phalloplasty	3 (10.6)

Discussion

Gender dysphoria is an expression which labels behaviors, interests and the identity of persons who do not conform with their biological gender.

Along the past years, we have seen a growing number of patients with GD, who were included in the URGUS program, which is in line with the experience of other centers.^{18,19} We believe that the rise in the amount of patients looking for therapy may be an echo of a cumulative social acceptance but, the larger information available concerning GD may also explain this observation.

There are some interesting points that we found in our experience. In some clinic-based studies, it is clear that the prevalence of transgender females is remarkably higher than of transgender males, as it was described in populations from Belgium (2.43:1), Spain (2.2:1) and Sweden (1.8:1).^{3,20,21} Contrastingly, in our sample, it was observed a superior number of transgender males compared with the subset of transgender females (1.24:1). This can be considered as an interesting issue however, there are already a few reports describing that the ratio transgender females to transgender males has been dropping.²² Still, it is obvious that straight comparisons between studies are erroneous, considering the differences on data collection methods, as well as in the criteria for documenting GD.

As in previous reports we observed that there was an extreme delay in the initiation of endocrine consultations, considering that the mean age of clinical presentation was respectively 6.3 ± 2.1 and 8.5 ± 3.8 years, in transgender males and transgender females.²³ This wide deferral in endocrine evaluation is probably related with the difficulty that patients face to reveal their sexual identity, which may lead to an overdue on initiating adequate treatment. Another interesting finding was that the average age of presentation to our department was statistically inferior in transgender males (25.4 ± 9.9 vs 34.2 ± 11.8 ; $p < 0.001$), which was comparable to the results obtained by Leinung *et al.*¹⁹

Also in conformity with prior studies, we did not find significant differences in the level of education between transgender females and transgender males.^{18,19} However, we observed a higher number of transgender males who were students, being this data probably related with a younger age at referral of these subjects

to our center.

An additional important finding was the elevated prevalence of psychiatric disorders that were observed, which is possibly not surprising, considering the social barriers that these individuals usually face and the probability of mental health problems that prolonged dysphoria would be expected to produce. The presence of other types of associated comorbidities was also notorious, confirming the importance of an accurate medical assessment of these patients, preceding hormone treatment and GAS.

Regarding CHT, we noticed that hormone therapy for transgender males was commonly effective in reaching satisfactory masculinization. However, in transgender females, there was less facility to induce full feminization, which may also be related with a more advanced age in the introduction of hormone treatment. Therefore, this may highlight the need to start hormone therapy earlier, in order to obtain better results and reduce the consequences of dysphoria, as soon as patients present the designated criteria to start CHT.¹³

We found that at our center transgender females and transgender males had comparable risk for hormone-related adverse effects. In addition, we observed only minor adverse effects occurring in our sample and none of the patients experienced cardiovascular events. These results are consistent with preceding studies, which have proven that CHT is reasonably safe in both clusters, once hormone levels are maintained within physiological ranges.^{24,25} However, the presence of risk factors as obesity, dyslipidemia or elevated serum hematocrit, raises the concern for possible cardiovascular events in these patients, emphasizing the requirement of an extensive clinical evaluation and correction of these factors when necessary.²⁶

Regarding the occurrence of venous thrombosis, we did not account for any case in the present study. This was clearly inferior to the results reported by Van Kesteren *et al* who demonstrated that 6.4% of transgender females experienced deep venous thrombosis or pulmonary embolism thrombosis events during hormone therapy.²⁷ However, this difference may be related with our relatively small sample size and time of follow-up, which does not allow us to provide a straight incidence of morbidity rates and can be considered one of the weaknesses of the present study. Although the referred boundaries, we believe that our data may contribute to the analysis of the effects and adverse events of hormone therapy in patients with GD, especially considering that studies on this topic are still limited.

Gender affirming surgery was performed in about 30% of patients however, in a superior number in transgender males (31.9% vs 26.3%), being this result identical to other studies.^{18,19} This may be related to some factors, for example, procedures as mastectomy and hysterectomy are in general less expensive and technically simpler than vaginoplasty. Other authors as De Cuypere *et al* also related this difference with a greater level of employability in transgender males however, this was not observed in our sample.³

In transgender females, breast augmentation was the most frequently performed surgery, which was probably related to the technical simplicity of the procedure. In transgender males, the most frequent procedures were bilateral mastectomies, followed by hysterectomy plus bilateral anexectomy and vaginectomy. In a recent review, Richards *et al* reported the impact of bilateral mastectomy in subjects who had concluded it as part of GAS. They demonstrated that this intervention was essential for transgender males, so that they could live safely and effectively in their reassigned gender role. Additionally, the authors verified that it acts prophylactically against distress, being also indispensable for improving QoL and

global functioning in these subjects.²⁸ In another study, Dhejne *et al* evaluated the rates of mortality, morbidity, and criminal rate after GAS in a population-based matched cohort study. Their study found significantly superior rates of overall mortality, death from cardiovascular disease, suicide plus suicide attempts and hospitalizations for psychiatric disease in individuals who performed GAS, compared to a healthy control population. Accordingly, they concluded that post-surgical patients with GD should be considered as a risk group that requires long-term psychiatric and somatic evaluation.¹⁷ In this sense, although surgery and hormone therapy mitigate some of the associated problems of GD, they are actually insufficient to reduce the high rates of morbidity and mortality observed amongst these patients, thus a long-term follow-up and improved care after GAS should be considered.

Finally, although the present study did not include an extensive number of patients, it is to our knowledge, the first Portuguese retrospective study focusing in the endocrine approach of GD, which may contribute to accomplish a more comprehensive care and personalized approach of these individuals.

Conclusion

In the last years, we observed a growing number of patients with GD who were referred to our center in order to perform hormone therapy and GAS, with the majority of them being transgender males.

The majority of subjects initiated hormone therapy without significant related adverse events, supporting that it may be considered as a relatively safe treatment. Regarding gender affirming surgery, it was performed in a reasonable number of patients, which was comparable with the experience of other centres.

We consider that although additional studies with larger cohorts of subjects and prolonged follow-up periods are essential to increase the knowledge about this entity, also a deeper awareness of society on this condition and increased collective acceptance may have the potential to improve outcomes in the setting of GD.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declararam inexistência de conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

1. B1 Fisk N. Gender dysphoria syndrome (the how, what, and why of a disease). Proceedings of the Second Interdisciplinary Symposium on Gender Dysphoria Syndrome. 1973;7-14.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Chicago: APA; 2013.
3. De Cuyper G, Van Hemelrijck M, Michel A, Carael B, Heylens G, Rubens R, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*. 2007;22:137-41.
4. Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med*. 2004;350:333-41.
5. Meyer-Bahlburg HF. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav*. 2005;34:423-38.
6. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 2005;34:389-97.
7. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46, XY persons with 5 α -reductase-2 deficiency and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav*. 2005;34:399-410.
8. Chung WC, De Vries GJ, Swaab DF. Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. *J Neurosci*. 2002;22:1027-33.
9. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:431-44.
10. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain*. 2008;131:3132-46.
11. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32:214-26. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.02.007.
12. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuyper G, Feldman J, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgend*. 2012;13:165-232.
13. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3869-903. doi: 10.1210/jc.2017-01658.
14. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, et al. Hormonal therapy and sex reassignment: A systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol*. 2010;72:214-31. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03625.x.
15. Fabris B, Bernardi S, Trombetta C. Cross-sex hormone therapy for gender dysphoria. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:269-82. doi: 10.1007/s40618-014-0186-2.
16. Lobato MI, Koff WJ, Manenti C, da Fonseca Seger D, Salvador J, da Graça Borges Fortes M, et al. Follow-up of sex reassignment surgery in transsexuals: a Brazilian cohort. *Arch Sex Behav*. 2006;35:711-5.
17. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson AL, Långström N, Landén M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One*. 2011;6:e16885. doi: 10.1371/journal.pone.0016885.
18. Landén M, Wälinder J, Lundström B. Clinical characteristics of a total cohort of female and male applicants for sex reassignment: A descriptive study. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97:189-94.
19. Leinung M, Urizar M, Patel N, Sood S. Endocrine treatment of transsexual persons: extensive personal experience. *Endocr Pract*. 2013;19:644-50. doi: 10.4158/EP12170.OR.
20. Gómez-Gil E, Trilla A, Salamero M, Godás T, Valdés M. Sociodemographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Arch Sex Behav*. 2009;38:378-92. doi: 10.1007/s10508-007-9307-8.
21. Olsson SE, Möller AR. On the incidence and sex ratio of transsexualism in Sweden, 1972-2002. *Arch Sex Behav*. 2003;32:381-6.
22. Hedjazi A, Zarenezhad M, Hoseinzadeh A, Hassanzadeh R, Hosseini SM. Socio-demographic characteristics of transsexuals referred to the forensic medicine center in southwest of Iran. *N Am J Med Sci*. 2013;5:224-7. doi: 10.4103/1947-2714.109198.
23. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. A five-year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav*. 2010;39:1429-37. doi: 10.1007/s10508-009-9551-1.
24. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med*. 2012; 9:2641-51. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02876.x.
25. Meriggiola MC, Berra M. Safety of hormonal treatment in transgenders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:565-69. doi: 10.1097/01.med.0000436187.95351.a9.
26. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. *Endocr Pract*. 2016;22:383-8. doi: 10.4158/EP15950.OR.
27. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol*. 1997;47:337-43.
28. Richards C, Barrett J. The case for bilateral mastectomy and male chest contouring for the female-to-male transsexual. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:93-5. doi: 10.1308/003588413X13511609957290.



Artigo Original

Avaliação dos Efeitos da Transição de Múltiplas Injeções Diárias de Insulina para Infusão Subcutânea Contínua de Insulina no Tratamento Intensivo da Diabetes Mellitus Tipo 1



Sofia Castro Oliveira^{a,b,c*}, Celestino Neves^{a,b,c}, César Esteves^a, João Sérgio Neves^{a,b,c}, Ana Isabel Oliveira^a, Miguel Pereira^a, Cristina Arteiro^a, Anabela Costa^a, Maria do Carmo Redondo^a, Rui Baltazar^a, Davide Carvalho^{a,b,c}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

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

^c Instituto de Investigação e Inovação em Ciências da Saúde (I3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-01-22

Accepted/Aceite: 2019-04-08

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Automonitorização da Glicemia
Diabetes Mellitus Tipo 1/tratamento
Injeções Subcutâneas
Insulina/administração e dosagem
Sistemas de Infusão de Insulina

R E S U M O

Introdução: A insulino terapia intensiva constitui, atualmente, o tratamento de eleição na diabetes mellitus (DM) tipo 1, a qual inclui as múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) e a infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI). Esta última, tem vindo a tornar-se o modo terapêutico preferencial, visto mimetizar melhor a ação pancreática fisiológica, sendo, contudo, limitada a evidência que suporta a sua superioridade relativamente à MIDI. Neste contexto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da transição de MIDI para ISCI no tratamento intensivo da DM tipo 1.

Material e Métodos: Estudo longitudinal retrospectivo em doentes previamente sob MIDI que transitaram para ISCI entre 2006 e 2014. Foram recolhidos dados referentes ao peso, HbA1c, glicemia plasmática, perfil lipídico, creatinina, frequência semanal de episódios de hipoglicemia e de hiperglicemia e presença de complicações microvasculares. Os efeitos da transição para ISCI foram também comparados de acordo com os seguintes subgrupos: HbA1c pré-ISCI ($\leq 7,0\%$ vs $> 7,0\%$); idade (≤ 35 anos vs > 35 anos); sexo (masculino versus feminino); IMC (≤ 25 vs > 25 kg/m²); duração da doença (≤ 15 anos vs > 15 anos); dose diária total (DDT) de insulina (≤ 45 e > 45 unidades de insulina); FSI (≤ 40 e > 40) e complicações microvasculares (presença versus ausência).

Resultados: A amostra incluiu 85 doentes, com média de idades de 38 ± 11 anos, 50 (58,8%) do sexo feminino, com duração média de doença de 21 ± 9 anos. Verificou-se uma redução significativa na frequência de eventos de hipo e hiperglicemia após transição para ISCI ($3,0 \pm 5,0$ vs $2,0 \pm 2,2$ por semana, $p = 0,001$; e $5,5 \pm 6,1$ vs $2,5 \pm 2,6$ por semana, $p = 0,05$, respetivamente). Observou-se ainda um maior benefício glicémico no subgrupo de doentes com pior controlo metabólico (HbA1c $> 7\%$) relativamente ao grupo de doentes com HbA1c $\leq 7\%$ (Δ HbA1c = $-0,55\%$ vs $0,20\%$, respetivamente, $p < 0,05$), para os 6 primeiros meses após ISCI, constatando-se, adicionalmente, um aumento significativo nos níveis de HDL-C ($2,81 \pm 10,34$ mg/dL, $p = 0,039$).

Conclusão: Neste estudo, a terapêutica com ISCI demonstrou ser mais eficaz comparativamente à MIDI nos doentes com pior controlo metabólico, verificando-se ainda uma redução significativa da frequência semanal de eventos de hipo e hiperglicemia. Não obstante os resultados animadores associados à ISCI, no futuro, torna-se imperativo a realização de estudos longitudinais mais alargados para avaliar a real eficácia relativa da ISCI no tratamento da DM tipo 1.

Keywords:

Blood Glucose Self-Monitoring
Diabetes Mellitus, Type 1/drug therapy
Injections, Subcutaneous
Insulin/administration & dosage
Insulin Infusion Systems

Assessing the Effects of the Transition from Multiple Daily Insulin Injections (MDI) to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Introduction: Intensive insulin therapy is currently the main treatment in type 1 diabetes mellitus (DM) which includes multiple daily insulin injections (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: sofiacastro.oliveira@gmail.com (Sofia Castro Oliveira)

Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de São João,

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319, Porto

<https://doi.org/10.26497/ao190004>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(CSII). The latter has become the preferred therapeutic mode, since it better mimics the physiological pancreatic action, although there is limited evidence that supports its superiority to MDI. The aim of our study was to assess the effects of the transition from MDI to CSII in the intensive treatment of type 1 DM.

Material and Methods: A retrospective longitudinal study was performed in MDI patients that transitioned to CSII between 2006 and 2014. Data were collected regarding to weight, HbA1c, plasma glucose, lipid profile, creatinine, weekly frequency of episodes of hypoglycemia and hyperglycemia and presence of microvascular complications. The effects of the transition to CSII were also compared according to the following subgroups: pre-CSII HbA1c ($\leq 7.0\%$ vs $>7.0\%$); age (≤ 35 years vs > 35 years); gender (male versus female); BMI (≤ 25 vs >25 kg/m²); duration of illness (≤ 15 years vs > 15 years); total daily dose (TDD) of insulin (≤ 45 and > 45 units of insulin); ISF (≤ 40 and > 40) and microvascular complications (presence versus absence).

Results: The sample included 85 patients, mean age 38 ± 11 years, 50 (58.8%) female, with duration of the disease 21 ± 9 years. There was a significant reduction in the frequency of hypo and hyperglycemia events after transition to CSII (3.0 ± 5.0 vs 2 ± 2.2 per week, $p = 0.001$ and 5.5 ± 6.1 vs 2.5 ± 2.6 per week, $p = 0.05$, respectively). We also observed a greater glycemic benefit in the subgroups of patients with poorer metabolic control (HbA1c $> 7\%$) compared to those with HbA1c $\leq 7\%$ (Δ HbA1c $= -0.55\%$ vs 0.20% , respectively, $p < 0.05$), for the first 6 months after CSII, being additionally reported a significant increase in HDL-C levels (2.81 ± 10.34 mg/dL, $p = 0.039$).

Conclusion: In this study, CSII therapy was shown to be more effective compared to MDI in patients with poorer metabolic control, being also noted a significant reduction of weekly frequency of hypo and hyperglycemia events. Notwithstanding the encouraging results linked with CSII, in the future, longer longitudinal studies will be mandatory in order to assess the real relative effectiveness of CSII in the treatment of type 1 DM.

Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 é uma doença autoimune que se caracteriza pela destruição das células- β pancreáticas, resultando na incapacidade de produção endógena de insulina.¹ Estima-se que esta doença atinja entre 19 a 38 milhões de indivíduos a nível mundial, sendo que, na Europa, este número tem vindo a aumentar a um ritmo de 2% - 5% por ano.²

O inadequado controlo glicémico nestes doentes conduz ao desenvolvimento de complicações crónicas e aumento da morbimortalidade.^{1,3-7} Deste modo, a otimização do controlo glicémico torna-se fundamental na prevenção das complicações micro e macrovasculares associadas a esta doença, possibilitando uma considerável melhoria na qualidade de vida.^{1,3-7} A crescente necessidade de terapêuticas mais intensivas levou ao surgimento de novas abordagens, como as múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) e, baseadas no recente progresso científico e tecnológico, a infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) e desenvolvimento do pâncreas artificial.⁸⁻¹¹

Efetivamente, o regime de MIDI e a terapêutica de ISCI representam hoje as duas estratégias de eleição no tratamento intensivo da DM tipo 1.

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS), consideram-se elegíveis para terapêutica com ISCI os doentes com a devida motivação, auto-monitorização regular da glicemia capilar e capacidade adequada para a sua utilização. Adicionalmente, deverão ainda obedecer aos seguintes critérios (Tabela 1): controlo metabólico

Tabela 1. Critérios para o início da ISCI de acordo com as diretrizes da Direção Geral de Saúde (DGS)

Variável		
HbA1c $> 7\%$	36	(42,4%)
Complicações microvasculares	30	(35,2%)
Flexibilidade (trabalho e estilo de vida)	6	(7,1%)
Hipoglicemias graves	5	(5,9%)
Variabilidade glicémica	5	(5,9%)
Gravidez	3	(3,5%)
Total	85	

Nota: Os dados são apresentados como n (%).

bólico não satisfatório com MIDI (pelo menos 4 injeções diárias de insulina prandial e basal), definido como HbA1c $> 7\%$, fenómeno de Dawn, níveis de glicose sanguínea > 140 - 160 mg/dL (8-9 mmol/L) e elevada variabilidade glicémica; episódios frequentes de hipoglicemia grave ou episódios de hipoglicemia não detetada; necessidade de estilo de vida flexível (p.e. trabalho por turnos, viagens frequentes entre regiões com diferentes fusos horários); gravidez (ou planeamento de gravidez); necessidade de doses baixas de insulina.¹²⁻¹⁴

Os resultados promissores advindos da prática clínica atual, têm vindo a tornar a ISCI no modo terapêutico preferencial, visto melhor mimetizar a ação pancreática fisiológica. Contudo, é limitada a evidência que suporta a sua superioridade relativamente à MIDI. Neste contexto, o objetivo do nosso estudo consistiu em avaliar os efeitos da transição de MIDI para ISCI, no tratamento intensivo da DM tipo 1.

Material e Métodos

Desenho de estudo

Estudo observacional longitudinal retrospectivo realizado no Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, em que se avaliou a evolução dos parâmetros clínicos e analíticos dos doentes com DM tipo 1 que transitaram de terapêutica intensiva com MIDI para ISCI entre o ano de 2006 e 2014.

Todos os doentes que iniciaram ISCI obedeciam aos critérios da DGS acima descritos, tendo sido submetidos a uma avaliação psicológica e educação terapêutica.

O estudo foi realizado de acordo com os princípios presentes na Declaração de Helsínquia, revista em 2008.

O Comité de Ética desta instituição aprovou o protocolo do estudo, sendo que, os registos dos doentes somente foram acedidos após esta autorização, respeitando os imperativos éticos, deontológicos e de privacidade.

Recolha de dados

Foram incluídos os diabéticos tipo 1, maiores de 18 anos, que se encontravam há 2 ou mais anos sob terapêutica com ISCI, monitorizados nesta instituição, num total de 85 indivíduos. Estes doentes, previamente ao estudo, encontravam-se em regime de MIDI tendo como alvo terapêutico uma glicose plasmática em jejum e

pré-prandial compreendida entre 100-120 mg/dL e HbA1c < 7,0%.

A informação clínica e analítica foi recolhida, retrospectivamente, para cada doente.

Os eventos de hipoglicemia (glicemia capilar < 70 mg/dL) e de hiperglicemia (glicemia capilar pré-prandial >200 mg/dL) foram avaliados antes e após a transição para ISCI, tendo os doentes sido instruídos a realizar 6 pesquisas de glicemia capilar diárias e o respetivo registo efetuado através da descarga de glicómetros referente ao período de 3 meses entre cada consulta. A HbA1c (%) e a glicose plasmática em jejum (mg/dL) foram colhidas pré-ISCI, no momento inicial de ISCI (momento 0) e, subsequentemente, aos 6 (momento 6), 12 (momento 12) e 24 (momento 24) meses após o início de ISCI.

O índice de massa corporal (IMC) (kg/m²) foi calculado com base no peso e estatura dos doentes para os momentos 0, 6, 12 e 24.

Os seguintes parâmetros, tais como, dose diária total (DDT) de insulina, insulina basal e bólus de insulina prandial (unidades de insulina) e fator de sensibilidade à insulina (FSI) (calculada pela regra dos 1800), foram obtidos pré-ISCI, no momento 0, 6, 12 e 24.¹⁵ O número de perfis de insulina dos doentes e o rácio de insulina: carbo-hidratos (10 g) foram calculados pré-ISCI e nos momentos 0, 6, 12 e 24, com a regra dos 500.¹⁵

Os dados referentes às complicações microvasculares, tais como, retinopatia (avaliação oftalmológica),¹⁴ nefropatia (albuminúria > 30 mg/dia)¹⁴ e neuropatia (polineuropatia distal simétrica ou alterações detetadas após exame com monofilamento e diapasão),¹⁴ foram avaliadas como presentes ou ausentes pré-ISCI e nos momentos 0, 6, 12 e 24.

Foram também avaliados os parâmetros relacionados com o perfil lipídico, como colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides (mg/dL) nos momentos 0, 6, 12 e 24.

Para a avaliação dos efeitos de ISCI foi ainda efetuada a seguinte análise por subgrupos: HbA1c pré-ISCI (≤ 7,0% vs > 7,0%); idade (≤ 35 anos vs > 35 anos); sexo (masculino versus feminino); IMC (≤ 25 vs > 25 kg/m²); duração da doença (≤ 15 anos vs > 15 anos); DDT de insulina (≤ 45 vs > 45 unidades de insulina); FSI (≤ 40 vs > 40); complicações microvasculares (presença ou ausência).

Análise estatística

A base de dados e análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.

Para a análise estatística, foram utilizados os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney. Os resultados são apresentados como médias ± desvio padrão, medianas e percentagens. Um valor bilateral de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Foram analisados 85 doentes, 35 do sexo masculino (41,2%) e 50 do sexo feminino (58,8%). A média de idades foi de 38 ± 11 anos (19-77 anos) e a duração média da doença foi de 21 ± 9 anos. A caracterização da população em estudo é apresentada na **Tabela 2**.

Em relação às complicações microvasculares, no início do estudo (momento 0), 29,3% dos doentes apresentavam retinopatia, 15,9% nefropatia e 4,9% neuropatia. Não se observou variação significativa destas complicações ao longo do estudo.

Verificou-se uma diminuição da frequência semanal de hipoglicemias após transição para ISCI (3,0 ± 5,0 vs 2,0 ± 2,2, $p = 0,001$, pré-ISCI versus momento 6), tendo-se também observado

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos doentes

Variável	
N	85
Idade (anos)	38 ± 11
IMC (kg/m ²) (Momento 0)*	24,53 ± 3,72
Duração da doença (anos)	21 ± 9
Período de tempo com ISCI (anos)	5,0 ± 2,0
Sexo	
Masculino	35 (41,2%)
Feminino	50 (58,8%)
Complicações microvasculares (Momento 0)	
Neuropatia	4 (4,9%)
Retinopatia	24 (29,3%)
Nefropatia	13 (15,9%)

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) ou como n (%).

*Valores de mediana

ISCI: infusão subcutânea contínua de insulina; IMC: índice de massa corporal.

uma diminuição na frequência semanal de hiperglicemias (5,5 ± 6,1 vs 2,5 ± 2,6, $p = 0,05$, pré-ISCI versus momento 6).

Constatou-se ainda uma redução significativa dos níveis de HbA1c pré-ISCI quando comparado com o momento 0 (0,80%, $p < 0,001$), contudo não foi observada, globalmente, uma variação significativa dos níveis de HbA1c do momento 0 para os subsequentes momentos do estudo (**Tabela 3** e **Fig. 1**).

Tabela 3. Variação dos valores de HbA1c entre o momento pré-ISCI e os momentos subsequentes.

	Varição (%)	Teste de Wilcoxon (valor de p)
HbA1c pré-ISCI – HbA1c Momento 0 (%)	0,80 ± 0,21 (-1,50 – 7,60)	< 0,001
HbA1c pré-ISCI – HbA1c Momento 6 (%)	0,74 ± 0,18 (-1,10 – 7,60)	< 0,001
HbA1c pré-ISCI – HbA1c Momento 12 (%)	0,61 ± 0,27 (-2,80 – 6,30)	< 0,001
HbA1c pré-ISCI – HbA1c Momento 24 (%)	0,68 ± 0,22 (-1,60 – 6,50)	< 0,001

Nota: Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) (min.-máx.) e consistem na diferença entre o valor no momento pré-ISCI e os momentos subsequentes.

ISCI: infusão subcutânea contínua de insulina.

No que respeita à DDT de insulina, FSI, insulina basal e bólus prandial, verificou-se uma redução estatisticamente significativa em todos os momentos do estudo por comparação ao pré-ISCI ($p = 0,001$), exceto no bólus prandial 12 meses após ISCI (**Fig. 2**). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas relativamente ao rácio de insulina: carbo-hidratos e perfis de insulina.

Quanto ao perfil lipídico, verificou-se um aumento significativo dos níveis de HDL (+2,81 ± 10,34 mg/dL) no momento 12 em relação ao momento 0 (60,62 ± 14,99 vs 57,85 ± 11,57 mg/dL, $p = 0,039$, respetivamente). Não foram reportadas diferenças significativas para os outros momentos de ISCI quanto ao HDL, nem para os outros parâmetros do perfil lipídico em todos os momentos de estudo (colesterol total, LDL, triglicérides) (**Fig. 3**).

Relativamente ao IMC, não foi observada variação estatística-

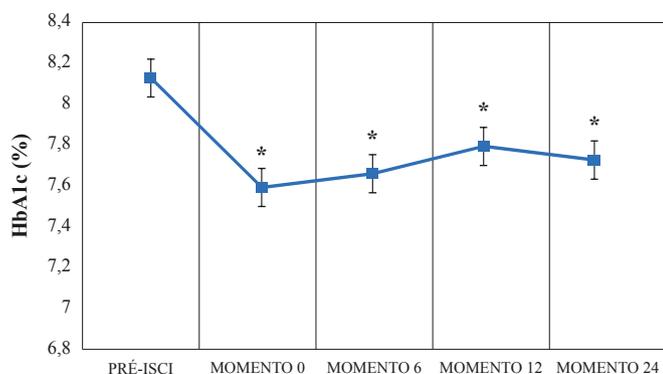


Figura 1. HbA1c (%) em valores de mediana ao longo dos momentos de estudo.

* $p < 0,001$ em comparação com o valor do regime de MIDI (Pré-ISCI).

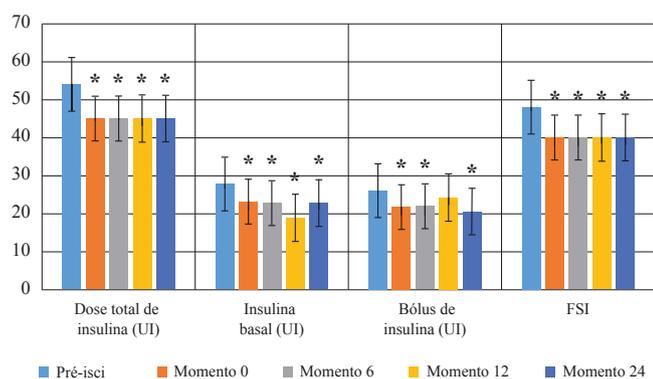


Figura 2. Variação dos valores de mediana dos parâmetros de ISCI ao longo dos momentos de estudo. FSI: fator de sensibilidade à insulina.

* $p < 0,001$ em comparação com o valor do regime de MIDI (Pré-ISCI).

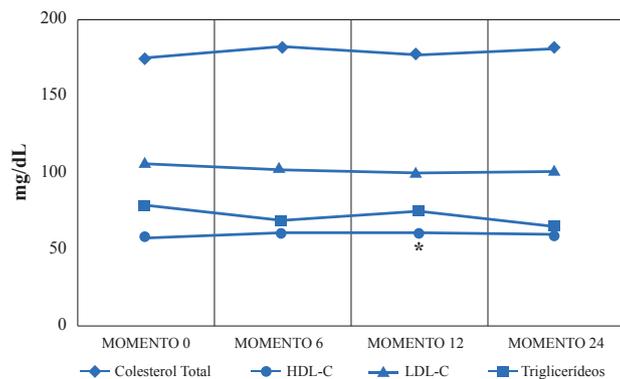


Figura 3. Variação dos valores de mediana do perfil lipídico ao longo dos momentos de estudo.

* $p = 0,039$ em comparação com o momento 0.

mente significativa, ao longo do período de estudo.

Os níveis de creatinina apresentaram um aumento significativo de $0,05 \pm 0,16$ mg/dL no momento 6 em relação ao momento 0 ($0,96 \pm 0,35$ vs $0,91 \pm 0,32$ mg/dL, $p = 0,05$). Por outro lado, verificou-se uma diminuição significativa de $0,05 \pm 0,28$ mg/dL no momento 12 ($0,86 \pm 0,37$ vs $0,91 \pm 0,32$ mg/dL, $p = 0,015$) e de $0,14 \pm 0,15$ mg/dL no momento 24 ($0,77 \pm 0,37$ vs $0,91 \pm 0,32$ mg/dL, $p = 0,015$), relativamente ao momento 0. Não foi observada variação significativa dos níveis de albuminúria durante o período do estudo.

No que respeita à análise por subgrupos, os testes de Mann-

-Whitney não revelaram diferenças estaticamente significativas para a idade, complicações microvasculares e DDT de insulina durante os 24 meses de *follow-up*.

O subgrupo de doentes com HbA1c > 7% obteve um maior benefício metabólico relativamente ao grupo de doentes com HbA1c $\leq 7\%$ (Δ HbA1c = -0,55% vs 0,20%, respetivamente, $p < 0,05$), nos 6 primeiros meses após ISCI. Constatou-se ainda que, neste período, o subgrupo com melhor controlo metabólico, apresentou uma melhoria no perfil lipídico comparativamente com o subgrupo de pior controlo metabólico. Com efeito, verificou-se um maior aumento dos níveis de HDL (4 mg/dL vs 1 mg/dL; $p = 0,013$) e uma diminuição superior dos níveis de LDL (-8 mg/dL vs -2 mg/dL, $p = 0,044$), para os doentes melhor controlados. Nos momentos posteriores do estudo não foram reportadas variações, estatisticamente significativas, nos níveis de HbA1c e perfil lipídico.

No subgrupo de doentes com FSI > 40, contrariamente ao subgrupo de FSI ≤ 40 , verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de triglicérides entre os momentos 0 e 24 (-10 mg/dL vs 9 mg/dL, $p = 0,008$).

No que respeita ao subgrupo de doentes com tempo de doença ≤ 15 anos, observou-se, entre os momentos 0 e 12, um maior aumento dos níveis de triglicérides, relativamente ao subgrupo com > 15 anos (10 mg/dL vs 4 mg/dL, $p = 0,026$), não se tendo verificado variações estatisticamente significativas nos momentos subsequentes do estudo.

Em relação ao subgrupo de indivíduos com IMC ≤ 25 kg/m², a variação entre o momento 0 e 24 revelou uma diminuição dos níveis de triglicérides contrariamente aos indivíduos com IMC > 25 kg/m² (-10 mg/dL vs 5 mg/dL, $p = 0,033$).

Não foram reportados outros resultados estatisticamente significativos para as restantes variáveis avaliadas neste estudo.

Não se observaram episódios de coma hipoglicémico, nem de cetoacidose diabética, durante todo o período de estudo.

Discussão

Analisando os resultados do nosso estudo, verificou-se que, a terapêutica com ISCI demonstrou ser mais eficaz comparativamente à MIDI, nos doentes com pior controlo metabólico, traduzido pela redução estatisticamente significativa em 0,55% dos níveis de HbA1c, nos primeiros 6 meses de ISCI. Observou-se uma estabilização, deste parâmetro, nos momentos posteriores do estudo. Por outro lado, na análise global, não se observou uma variação significativa nos níveis de HbA1c após o momento 0. Deste modo, estes resultados indicam que a terapêutica com ISCI é a melhor escolha no tratamento da DM tipo 1 em doentes com inadequado controlo metabólico. Estes dados estão de acordo com outros estudos anteriormente publicados.¹⁶

É sabido que esta terapêutica, ao permitir uma considerável redução da DDT de insulina (de 15% a 20%), libertada de forma constante, com uma programação personalizada e ajustada às necessidades individuais, proporciona uma maior flexibilidade e qualidade de vida ao doente, mimetizando de forma mais eficaz a secreção fisiológica de insulina.¹⁷ Consequentemente, era já expectável uma significativa redução na frequência semanal dos episódios de hipo e de hiperglicemia, juntamente com a ausência de hiperglicemia grave e cetoacidose durante a duração do estudo.

De salientar que os doentes elegíveis para ISCI (ou familiares em caso de crianças) necessitam ser capazes de efetuar corretamente contagem de carbo-hidratos e cálculo da dose a administrar, sendo autónomos no manuseamento da bomba infusora de insulina. Neste estudo, o facto de cada doente ter sido avaliado ao

longo dos diferentes momentos estabelecidos, permitiu minimizar as diferenças interindividuais associadas à motivação, dieta, peso e atividade física.

No presente estudo, a redução da DDT de insulina, basal e bólus prandial, constituiu uma das vantagens da terapêutica com ISCI e manteve-se durante todo o período de estudo, o que está de acordo com a evidência existente na literatura.^{17,18}

No que respeita ao perfil lipídico, os resultados obtidos demonstraram um efeito favorável, com aumento significativo do HDL a nível global (momento 12) e no subgrupo com melhor controlo metabólico (momento 6). Para além disso, foi encontrado um decréscimo significativo nos níveis de LDL para o mesmo subgrupo de doentes. Adicionalmente, verificou-se uma diminuição considerável dos níveis de triglicéridos no subgrupo de doentes com FSI > 40, ao longo de todo o estudo. Na verdade, o facto destes doentes apresentarem uma menor resistência à insulina poderá estar relacionado com a melhoria do controlo metabólico e do perfil lipídico.

No que concerne ao IMC, não se verificou variação significativa com a terapêutica de ISCI durante o estudo, em conformidade com dados anteriormente publicados.¹³ No subgrupo de doentes com IMC < 25 kg/m² observou-se uma diminuição dos triglicéridos, comparativamente com os indivíduos com excesso de peso. Estes resultados são consistentes com a alteração do perfil lipídico associado aos fenómenos inerentes à obesidade.¹⁹

Atualmente a aposta na terapêutica com ISCI é reconhecida por possuir várias vantagens, sendo mais económica a longo prazo no tratamento da DM tipo 1. Estes dados são sustentados por vários estudos que sublinham a superioridade da terapêutica com ISCI na DM tipo 1.²⁰⁻²²

À parte do benefício evidente sobre o controlo metabólico, a ISCI permite também uma melhor qualidade de vida do doente, tal como já demonstrado em vários estudos.^{14,20-22} Com efeito, mais que uma alternativa à MIDI, esta modalidade terapêutica é hoje considerada como primeira linha no tratamento da DM tipo 1.²⁰⁻²²

Dada a crescente universalização desta terapêutica na prática clínica, torna-se imperiosa a consciencialização das possíveis complicações associadas à ISCI, efetuando um seguimento apertado do doente a fim de identificar possíveis falhas no tratamento. Neste sentido, com as intervenções apropriadas, poderemos alcançar os objetivos desejáveis através de programas de educação terapêutica contínua, fundamentais para o sucesso da terapêutica com ISCI.²³

Não obstante a maioria dos doentes atingir resultados satisfatórios com ISCI, alguns poderão não responder positivamente à mesma, tornando a ISCI, para estes, uma alternativa inadequada. Este facto levanta a questão de existirem potenciais preditores de deterioração ou ausência de efeitos favoráveis com ISCI.²³ Juntamente com os fatores intrínsecos ao doente, também as restrições económicas constituem uma importante limitação para a implementação generalizada deste tipo de terapêutica, ainda que, como acima referido, a mesma demonstre economizar recursos a longo prazo.²⁰

Conclusão

Dadas as crescentes evidências da eficácia da ISCI no controlo metabólico e resultados promissores nas análises de custo-benefício existentes na literatura, esta terapêutica é hoje reconhecida como uma estratégia de primeira linha, no tratamento intensivo da DM tipo 1. Os resultados do nosso estudo estão em concordância com dados anteriormente publicados que enfatizam ser mais acentuado

este benefício nos doentes com inadequado controlo glicémico e/ou episódios frequentes de hipo e hiperglicemia. Este facto poderá dever-se a uma melhor cinética da insulina, com menor variabilidade na absorção e maior reprodutibilidade dos níveis glicémicos, nomeadamente em comparação com o tratamento por MIDI.

Não obstante os resultados animadores associados à ISCI, não é ainda claro todo o potencial impacto deste tipo de terapêutica, a longo prazo, no que respeita ao risco cardiovascular e outras possíveis lesões em órgãos-alvo. Torna-se, assim, imperativo a realização futura de estudos longitudinais mais alargados por forma a permitir a avaliação da real eficácia relativa da ISCI, no tratamento da DM tipo 1.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declararam a inexistência de conflitos de interesse

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37:S81-90.
2. You WP, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000161. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000161.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Brussels: IDF; 2015.
4. Zhang P, Zhang X, Brown J. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 293-301. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.026.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S1-S2. doi: 10.2337/dc19-S016.
6. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008; 45: 1-16.
7. Esteves C, Neves C, Carvalho D. A hipoglicemia no diabético: controvérsia na avaliação, à procura das suas implicações. *Acta Med Port*. 2012; 25: 454-60.

8. Danne T, Bolinder J. New insulins and insulin therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16 : S34-43. doi: 10.1089/dia.2014.1505.
9. Garg SK, Shah VN. Newer therapies for diabetes management. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16: S119-127. doi: 10.1089/dia.2014.1514.
10. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in Type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomised controlled cross-over trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 31: 61-8. doi: 10.1002/dmrr.2557.
11. Atlas E, Thorne A, Lu K. Closing the loop. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16: S23-33. doi: 10.1089/dia.2014.1504.
12. Direção Geral de Saúde. Circular Normativa nº 17/DSCS/DGID. Gestão Integrada da Diabetes – Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. Lisboa: DGS; 2008.
13. Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Nonmetabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16: 145-9. doi: 10.1089/dia.2013.0192
14. Balsa AM, Neves C, Alves M. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Med Port.* 2011; 24: 147-56.
15. Simonson DC, Tamborlane WV, Sherwin RS, Smith JD, DeFronzo RA. Improved insulin sensitivity in patients with type I diabetes mellitus after CSII. *Diabetes.* 1985; 34: 80-6.
16. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care.* 2018; 41: 1579-89. doi: 10.2337/dci18-0002.
17. Ross PL, Milburn J, Reith DM. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol.* 2015; 52: 1017-24. doi: 10.1007/s00592-015-0784-2.
18. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4: 1174-81.
19. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol.* 2006; 9:82-8.
20. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2015; 32: 1415-24. doi: 10.1111/dme.12792.
21. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, Balkau B, Shaw J. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 544-49. doi: 10.1089/dia.2012.0331.
22. Anyanwagu U, Olaoye H, Jennings P, Ashton-Cleary S, Sugunendran S, Hughes D, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy at Derby Teaching Hospitals: sustained benefits in glucose control. *Diabet Med.* 2017; 34: 1154-7. doi: 10.1111/dme.13367.
23. Nixon R, Folwell R, Pickup JC. Variations in the quality and sustainability of long-term glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2014; 31:1174-7. doi: 10.1111/dme.12486.



Artigo Original

Estado Atual da Prevenção da Doença Cardiovascular em Doentes com Pé Diabético



Lia Ferreira^a, Catarina Pereira^a, Liliana Fonseca^a, Ana Amado^a, Rui Carvalho^a

^a Endocrinology Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-12-03

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/complicações

Doenças Cardiovasculares

Pé Diabético

R E S U M O

Introdução: A doença cardiovascular é a principal causa de morbilidade e mortalidade associada à diabetes. A terapêutica com estatinas e antiagregantes plaquetares demonstrou ser eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. As estatinas demonstraram ser igualmente benéficas na prevenção primária de indivíduos com diabetes, outros fatores de risco cardiovascular e/ou doença de órgão-alvo. Com este trabalho pretende-se descrever a prevalência de fatores de risco cardiovascular e de estratégias de prevenção cardiovascular em doentes com pé diabético.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 829 doentes observados na Unidade Multidisciplinar de Pé Diabético, entre 2012 e 2014 e com dados relativos à terapêutica com estatinas ou antiagregante plaquetar. Avaliaram-se dados demográficos e clínicos, complicações micro e macrovasculares e a terapêutica com estatinas e antiagregantes plaquetares.

Resultados: Os doentes eram maioritariamente do sexo masculino (56,5%) e apresentavam idade mediana de 68 anos, tempo mediano desde o diagnóstico da diabetes de 15 anos e HbA1c mediana de 7,4%. A maioria apresentava doença microvascular 73,6% neuropatia periférica sensitivomotora, 47,2% retinopatia diabética, 29,1% nefropatia diabética, e/ou macrovascular 59,4% arteriopatia periférica, 22,7% doença cerebrovascular (DCV) e 22,4% doença cardíaca isquémica. Documentou-se hipertensão arterial em 82,2%, dislipidemia em 66,1% e tabagismo ativo em 15,9% dos doentes. Verificou-se prescrição de uma estatina em apenas 54% dos doentes. Esta terapêutica foi mais frequente na presença de hipertensão (58,1% vs 35,9%; $p < 0,001$), dislipidemia (77,7% vs 10,0%; $p < 0,001$) e doença cardíaca isquémica (66,5% vs 50,1%; $p < 0,001$). Não foi encontrada associação com a presença de arteriopatia periférica, doença cerebrovascular, doença microvascular ou tabagismo. A antiagregação plaquetar foi documentada em 47,9% dos doentes e em apenas 53,1% dos doentes com doença macrovascular. Esta terapêutica foi mais frequente em doentes hipertensos (50,2% vs 37,2%; $p = 0,005$), com dislipidemia (52,8% vs 36,1%; $p < 0,001$), retinopatia (51,9% vs 44,2%; $p = 0,032$), nefropatia diabética (57,2% vs 44,6%; $p = 0,002$), doença cardíaca isquémica (66,5% vs 43,0%; $p < 0,001$) e doença cerebrovascular (63,2% vs 43,1%; $p < 0,001$). Não foi encontrada relação entre a antiagregação plaquetar e a presença de arteriopatia periférica.

Conclusão: O nível de intervenção para redução do risco cardiovascular nos diabéticos é insuficiente, o que poderá refletir a subvalorização da arteriopatia periférica na avaliação do risco cardiovascular. O reforço destas estratégias de prevenção poderá reduzir a morbilidade e mortalidade.

Current Status of Cardiovascular Disease Prevention in Diabetic Foot Patients

A B S T R A C T

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality among diabetic patients. Antiplatelet and statin therapy are effective and recommended in secondary prevention in diabetic patients with overt cardiovascular disease. Statin therapy is also recommended in primary prevention in diabetic patients with at least one cardiovascular risk factor and/or target organ damage. The purpose of this study was to evaluate the intervention level to reduce cardiovascular

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: LIAFERREIRA00@gmail.com (Lia Ferreira)

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto

Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180025>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Cardiovascular Diseases
Diabetes Mellitus, Type 2/complications
Diabetic Foot

risk in patients with diabetic foot.

Material and Methods: A retrospective observational study was performed. Patients observed in a multidisciplinary outpatient diabetic foot clinic between 2012 and 2014 were reviewed (n = 829). Demographic and clinical data namely micro and macrovascular complications, additional cardiovascular risk factors and statin or antiplatelet therapy were collected.

Results: Patients were mainly men (56.5%), with a median age of 68 years old, median duration of diabetes of 15 years and median HbA1c of 7.4%. The majority had microvascular disease (47.2% - retinopathy, 29.1% - nephropathy and 73.6% peripheral neuropathy) or established macrovascular disease (22.4% - coronary artery disease, 22.7% cerebrovascular disease and 59.4% had peripheral arterial disease); 82.2% had hypertension, 66.1% dyslipidemia and 15.9% were smokers. Statin therapy was documented in 54% of patients and was more frequent in patients with hypertension (58.1% vs 35.9%; $p < 0.001$), dyslipidemia (77.7% vs 10.0%; $p < 0.001$) and coronary artery disease (66.5% vs 50.1%; $p < 0.001$). No association was found between statin therapy and patients with peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, microvascular disease or smoking. Antiplatelet therapy was documented in 47.9% of patients, but only in 53.1% of those with evidence of macrovascular disease. This therapy was more frequent in patients with hypertension (50.2% vs 37.2%; $p = 0.005$), dyslipidemia (52.8% vs 36.1%; $p < 0.001$), retinopathy (51.9% vs 44.2%; $p = 0.032$), nephropathy (57.2% vs 44.6%; $p = 0.002$), coronary artery disease (66.5% vs 43.0%; $p < 0.001$) and cerebrovascular disease (63.2% vs 43.1%; $p < 0.001$). No association was found between antiplatelet therapy and patients with peripheral arterial disease.

Conclusion: The level of intervention for reducing cardiovascular risk in this group of diabetic patients was insufficient. This may reflect an undervaluation of peripheral arterial disease in assessing cardiovascular risk. It is important to reinforce the need to adopt prevention strategies in these patients, which can reduce their high morbidity and mortality.

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas com diabetes mellitus (DM) e responsável pela maioria dos custos associados a esta doença.¹

Os indivíduos com diabetes apresentam um perfil lipídico particularmente aterogénico, caracterizado pelo aumento dos triglicéridos, diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e um predomínio de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas e densas.² A DM está frequentemente associada a uma constelação de fatores de risco cardiovascular (FRCV), entre os quais a dislipidemia, a hipertensão arterial (HTA), a obesidade e o tabagismo, que atuam de modo sinérgico para promover a doença cardiovascular precoce. Uma análise do estudo Framingham publicada em 1979, evidenciou a maior incidência de doença cardiovascular em indivíduos com diabetes e estudos posteriores confirmaram a DM como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular.³⁻⁶ No estudo Framingham, o controlo dos FRCV preveniu o desenvolvimento da doença macrovascular e reduziu a morbimortalidade associada à DM.⁶

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia indivíduos com DM, doença de órgão-alvo ou com um FRCV major (HTA, dislipidemia ou tabagismo) associado, independentemente dos níveis de colesterol LDL, apresentam um risco cardiovascular muito elevado, semelhante ao de doentes com DCV documentada ou insuficiência renal crónica grave.⁷ Portanto, na população com DM é recomendado o rigoroso controlo dos FRCV, especialmente na presença de doença aterosclerótica macrovascular.⁷⁻¹⁰

O pé diabético é uma das complicações mais graves associadas à DM, estimando-se que atinja entre 15% a 25% dos indivíduos com diabetes no decurso da doença.¹¹ Para além da morbidade decorrente de tratamentos prolongados e amputações inevitáveis, as úlceras de pé diabético estão associadas a um excesso significativo de mortalidade, maioritariamente decorrente de eventos coronários e cerebrovasculares ateroscleróticos.^{12,13} Estes dados evidenciam a importância de estratégias de prevenção cardiovascular nos doentes com pé diabético de modo a reduzir a elevada morbi-mortalidade associada.

Este estudo teve por objetivo investigar a prevalência de FRCV e de estratégias para redução do risco cardiovascular (estatina e antiagregação plaquetar) numa população de doentes com pé diabético e comparar as características dos doentes com e sem prescrição destas terapêuticas.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, tendo por base a população de doentes observados em primeira consulta multidisciplinar de pé diabético do nosso hospital, entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2014.

Foram analisadas variáveis demográficas e clínicas, tendo por base os registos da consulta, nomeadamente: idade, género, tempo de diagnóstico de diabetes, HbA1c, presença de complicações microvasculares (neuropatia periférica sensitivomotora, nefropatia diabética, retinopatia diabética) e macrovasculares (doença arterial periférica (DAP), doença cardíaca isquémica (DCI) e doença cerebrovascular), presença de outros fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo ativo); e terapêutica com estatinas e antiagregantes plaquetários.

A presença de neuropatia periférica foi investigada através avaliação da sensibilidade proprioceptiva, vibratória e com o monofilamento de Semmes-Weinstein.^{14,15} Foi considerada presença de doença arterial periférica se ausência de pulsos periféricos à palpação (pedioso, tibial posterior) nos membros inferiores.¹⁶ A HbA1c foi determinada com recurso ao imunoensaio DCA 2000®, Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics, Deereld, IL). As restantes variáveis foram reportadas pelo doente e/ou familiares.

Foram excluídos da análise estatística doentes sem dados relativos à terapêutica com estatinas ou antiagregantes plaquetários.

A análise estatística foi realizada utilizando o SPSS, versão 24.0. Foi investigada a relação entre a terapêutica com estatinas ou antiagregantes plaquetários e as restantes variáveis analisadas, com recurso ao teste de qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas e ao teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas, considerando-se significância estatística para um valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Foram investigados 829 doentes observados em primeira consulta de pé diabético, entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2014 e com dados relativos à terapêutica com estatinas e antiagregante plaquetário.

Os doentes analisados apresentavam uma idade mediana de 67 anos (IQR: 58-76), com predomínio do sexo masculino (56,5%). A maioria apresentava DM tipo 2 (88%), com um tempo mediano decorrido desde o diagnóstico de 15 anos (IQR: 9-22) e HbA1c mediana de 7,6% (IQR: 6,5-9,0). A maioria dos doentes apresentava doença microvascular - neuropatia periférica sensitivomotora (73,6%), retinopatia diabética (47,2%), nefropatia diabética (29,1%), e/ou macrovascular conhecida - DAP (59,4%), doença cerebrovascular (22,7%) e DCI (22,4%); 71,7% apresentava pelo menos uma complicação macrovascular e 93,2% apresentava doença de órgão-alvo (Tabela 1).

Documentou-se hipertensão arterial em 82,2%, dislipidemia em 66,1%, tabagismo ativo em 15,9% dos doentes e 90,6% apresentavam pelo menos um destes FRCV associado à DM.

No grupo de doentes com mais de 40 anos, 93,2% tinha doença de órgão-alvo e apresentava indicação para terapêutica com estatina de potência pelo menos moderada. Considerando os doze doentes observados com idade inferior a 40 anos, apenas um doente não apresentava doença micro/macrovascular ou outros FRCV associados à DM e seria o único sem indicação para estatina.

Em relação à terapêutica, 54% dos doentes estavam medicados com uma estatina. Esta terapêutica foi significativamente mais frequente em doentes hipertensos (58,1% vs 41,9%), com dislipidemia (77,7% vs 22,3%) e com DCI (66,5% vs 33,5%). Não foi encontrada associação entre a terapêutica com estatinas e a presença de doença cerebrovascular, DAP, doença microvascular ou tabagismo ativo (Tabela 2).

Tabela 1. Análise descritiva das características da população em estudo

Características da população observada	n	n (%)
Sexo masculino	829	468 (56,5%)
Sexo feminino		361 (43,5%)
Idade (anos) ^a	786	67 (58-76)
DM tipo 2	822	730 (88,1%)
DM tipo 1	822	92 (11,1%)
Tempo desde o diagnóstico da diabetes (anos) ^a	804	15 (9-22)
HbA1c (%) ^a	622	7,6 (6,5-9,0)
HTA	816	671 (82,2%)
Dislipidemia	800	529 (66,1%)
Tabagismo ativo	798	127 (15,9%)
Doença cardíaca isquémica	800	179 (22,4%)
Doença cerebrovascular	801	182 (22,7%)
Doença arterial periférica	726	431 (59,4%)
Retinopatia diabética	763	360 (47,2%)
Nefropatia diabética	764	222 (29,1%)
Neuropatia periférica sensitivo-motora	726	534 (73,6%)
Doença macrovascular ^b	696	499 (71,7%)
Sob terapêutica com estatina	829	448 (54,0%)
Sob terapêutica com anti-agregante plaquetar	829	397 (47,9%)

a: mediana; IQR; b: doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica

Tabela 2. Análise comparativa entre doentes com e sem estatina

	n	Terapêutica com estatina		p [*]
		Sim	Não	
Sexo masculino	829	51,1%	48,9%	0,051
Sexo feminino		57,9%	42,1%	
Idade (anos) ^a	786	68 (59-76)	66,5 (58 - 76)	0,889
DM tipo 2	730	47,1%	52,9%	0,098
DM tipo 1	92	39,5%	60,5%	0,098
Tempo desde o diagnóstico da diabetes (anos) ^a	804	15,0 (8,5 - 24,0)	15,0 (9,5 - 20,0)	0,337
HbA1c (%) ^a	622	7,5 (6,6 - 8,8)	7,7 (6,5-9,4)	0,365
HTA	816	58,1%	41,9%	< 0,001
Dislipidemia	800	77,7%	22,3%	< 0,001
Tabagismo ativo	798	55,1%	44,9%	0,808
Doença cardíaca isquémica	800	66,5%	33,5%	< 0,001
Doença cerebrovascular	801	56,6%	43,4%	0,350
Doença arterial periférica	726	53,1%	46,9%	0,769
Retinopatia	763	57,3%	42,7%	0,301
Nefropatia	764	58,1%	41,9%	0,353
Neuropatia periférica sensitivo-motora	726	52,6%	47,4%	0,266
Doença macrovascular ^b	696	53,1%	46,9%	0,845
Total	829	54,0%	46,0%	

a: mediana, IQR; *: teste de qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas

Em relação à terapêutica com antiagregante plaquetário esta foi documentada em 47,9% dos doentes analisados. Quando considerado o subgrupo de doentes com evidência de doença macrovascular apenas 51,7% estavam medicados. A antiagregação plaquetar foi significativamente mais frequente em doentes hipertensos (50,2%), com dislipidemia (52,8%), retinopatia diabética (51,9%), DCI (66,5%) e doença cerebrovascular (63,2%). Não foi encontrada relação entre a antiagregação plaquetar e a presença de DAP (Tabela 3).

Não se encontraram diferenças com significado estatístico relativas à idade, tipo de DM, tempo decorrido desde o diagnóstico da diabetes e HbA1c entre doentes não medicados e doentes sob estatina e/ou antiagregante plaquetário.

Discussão

Neste estudo encontramos uma população com um risco cardiovascular muito elevado, um longo percurso de diabetes (mediana de 15 anos) e uma elevada prevalência de doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (71,7%). Acresce ainda o facto de que na maioria dos doentes foram identificados outros FRCV associados à DM.

Esta realidade tem sido descrita por outras séries na literatura.¹⁷⁻²¹ O estudo Eurodiale envolveu 1088 pacientes com úlcera de pé diabético provenientes de 14 centros multidisciplinares de pé diabético europeus e reportou dados semelhantes, doentes com idade avançada, uma longa evolução da DM e uma elevada prevalência de comorbilidades cardiovasculares, oftalmológicas e renais.¹⁸ Pinto *et al* demonstraram que na população com úlcera de pé diabético a prevalência de FRCV, doença coronária e cerebrovascular é superior comparativamente a doentes sem úlcera.¹⁹

O elevado risco cardiovascular encontrado em doentes com pé diabético suporta o excesso de mortalidade cardiovascular de-

monstrado por diversos autores.²²⁻²⁴ Boyko *et al* documentaram uma mortalidade duas vezes superior em doentes com úlcera de pé diabético.²⁵ Na população portuguesa foram reportadas taxas de mortalidade cinco anos após desenvolvimento de úlcera de 45,6% e identificados como fatores associados a presença de hipertensão arterial, DCI, doença cerebrovascular e DAP.²⁶

Na última década, a redução do risco cardiovascular tornou-se uma prioridade no tratamento da DM. Múltiplos estudos demonstraram o eficácia do controlo de FRCV individuais modificáveis tais como a hipertensão arterial, a dislipidemia e o tabagismo na prevenção do desenvolvimento de DCV.

As estatinas promovem a estabilização das placas de aterosclerose e permitem atrasar a progressão de complicações microvasculares através da expressão de fatores de crescimento e da redução do *stress* oxidativo um fator associado ao processo de vasodilatação e angiogénese.²⁷ A neovascularização de tecidos isquémicos é particularmente interessante e promissora em doentes com úlcera de pé diabético. O benefício da terapêutica com estatinas na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos está particularmente bem documentado em populações com e sem DCV estabelecida.^{28,29} Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos de terapêutica com estatinas em mais 18000 doentes com DM reportou uma redução de 9% na mortalidade por todas as causas e de 13% na mortalidade vascular por cada milimol por litro (39 mg/dL) de redução no LDL-C.³⁰ No estudo CARDS a prescrição de uma estatina em indivíduos com diabetes reduziu em 37% os eventos cardiovasculares e em 27% a mortalidade.³¹ A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda a prescrição de uma estatina de elevada intensidade em indivíduos com DM em prevenção secundária e de uma estatina de intensidade moderada em indivíduos com DM com mais de 40 anos ou com menos de 40 anos se apresentarem um FRCV major (HTA, dislipidemia, tabagismo, história familiar de DCV prematura) associado.^{14,32-34}

Tabela 3. Análise comparativa entre doentes com e sem antiagregação plaquetária.

	n	Antiagregação plaquetária		p*
		Sim	Não	
Sexo masculino	829	49,6%	50,0%	0,269
Sexo feminino		45,7%	54,3%	
Idade (anos) ^a	786	67 (58 - 76)	68 (59 - 76)	0,569
DM tipo 2	730	51,9%	48,1%	0,054
DM tipo 1	92	32,4%	67,4%	0,054
Tempo desde o diagnóstico da diabetes (anos) ^a	804	15,0 (8,0 - 22,0)	14,0 (10,0 - 23,0)	0,130
HbA1c (%) ^a	622	7,6 (6,5 - 9,0)	7,7 (6,5 - 9,1)	0,244
HTA	816	50,2%	49,8%	< 0,050
Dislipidemia	800	54,3%	45,7%	< 0,001
Tabagismo ativo	798	52,0%	48,0%	0,328
Doença cardíaca isquémica	800	66,5%	33,5%	< 0,001
Doença cerebrovascular	801	63,2%	36,8%	< 0,001
Doença arterial periférica	726	48,3%	51,7%	0,832
Retinopatia	763	51,9%	48,1%	< 0,050
Nefropatia	764	49,3%	50,7%	0,572
Neuropatia periférica sensitivo-motora	726	49,3%	47,4%	0,266
Doença macrovascular^b	696	51,7%	48,3%	<0,001
Total	829	47,9%	52,1%	

a: mediana, IQR; *: teste de qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas

O benefício da antiagregação plaquetária na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida está bem documentado na literatura.^{35,36} Contudo, na prevenção primária o papel dos antiagregantes plaquetários é controverso. Numa revisão sistemática publicada em 2009, que incluiu cerca de 95 000 indivíduos em seis ensaios clínicos de prevenção primária com ácido acetilsalicílico, foi descrita uma redução de 12% [IC 95% 6-18] no risco de eventos vasculares graves em comparação com o grupo controlo, no entanto observou-se um aumento de 50% no risco hemorrágico.³⁵ O ensaio clínico ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*), recentemente publicado, envolveu mais de 15 000 participantes com DM em prevenção primária (seguimento médio de 7,4 anos) e reportou resultados semelhantes (redução de 12% no risco de eventos vasculares graves e aumento de 29% no risco de hemorragia grave, com 100 mg de aspirina comparativamente ao placebo).³⁷ A ADA recomenda a antiagregação plaquetar em doentes com DCV aterosclerótica estabelecida, nomeadamente DCI, cerebrovascular não-cardioembólica e DAP. Em prevenção primária, recomenda que se considere antiagregação em doentes com DM com mais de 50 anos, com um risco cardiovascular elevado e sem risco aumentado de hemorragia.^{14,32-34}

Tendo em consideração as recomendações atuais para prevenção cardiovascular e o elevado risco cardiovascular presente na população investigada, apenas um doente não apresentava indicação formal para terapêutica com estatina. Contudo, constatamos uma taxa de prescrição de estatinas de apenas 54%. Sublinhamos que apenas 66,5%, 56,6% e 53,1% dos doentes com doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica, respetivamente, estavam medicados com uma estatina.

Em relação à terapêutica com antiagregante plaquetário esta foi documentada em 47,9% dos doentes. Estes resultados são preocupantes no subgrupo de doentes com doença macrovascular estabelecida (DCI, doença cerebrovascular ou DAP), com apenas 53,1% dos doentes sob antiagregante plaquetário. Uma importante limitação do estudo neste ponto é a ausência de informação relativa a terapêuticas hipocoagulantes, o que poderá subestimar a real percentagem de doentes corretamente antiagregados, uma vez que o subgrupo de doentes hipocoagulados apenas em situações excecionais teria indicação para antiagregação.

A prescrição de estatina e antiagregante plaquetário foi notoriamente baixa na presença de DAP. A DAP é um marcador de aterosclerose difusa e um forte preditor para eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Estes resultados sugerem a subvalorização da arteriopatia periférica na avaliação no risco cardiovascular.

A relevância deste estudo prende-se com a elevada dimensão da população analisada, que assumimos ser representativa da realidade nacional, uma vez que esta é uma consulta de referência para outras unidades/hospitais do país. No entanto, trata-se de um estudo retrospectivo com algumas limitações associadas: o levantamento dos dados foi realizado a partir dos registos das consultas e variáveis como terapêutica hipocoagulante, intolerância ou contra-indicação para a terapêutica com estatina/antiagregante plaquetário não foram avaliadas. Algumas das variáveis analisadas foram reportadas pelo próprio doente e/ou familiares, entre as quais a existência de dislipidemia, o que pode constituir um viés na análise dos resultados.

Conclusão

Os doentes com pé diabético apresentam um risco cardiovascular muito elevado. Apesar da evidência disponível a documentar

o benefício associado à terapêutica com estatinas e antiagregantes plaquetários na prevenção cardiovascular e das atuais recomendações a suportar a prescrição destes fármacos em indivíduos com risco cardiovascular muito elevado, o nível de intervenção na população com pé diabético é claramente insuficiente, o que poderá refletir a subvalorização da DAP na avaliação do risco cardiovascular.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos restantes membros da Unidade Multidisciplinar de Pé Diabético do Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto: Cláudia Freitas, Cláudia Amaral, André Carvalho, Helena Neto, Joana Martins, Luís Loureiro, Isabel Gonçalves, André Gomes, Luís Costa, Pedro Cantista, Sara Pinto, Rosa Guimarães, Joel Pereira.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Provenance and Peer Review: Not Commissioned; externally peer reviewed

Referências

- Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:2568-9.
- American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 1998; 26 (Suppl. 1):S83-S86.
- Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110:1100-7.
- Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789. doi: 10.1155/2013/653789. E
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi: 10.1016/

- S0140-6736(10)60484-9.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
 7. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
 8. Group UPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
 9. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9.
 10. Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 11. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366:1719-24. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2.
 12. Moxey P, Gogalniceanu P, Hinchliffe R, Loftus I, Jones K, Thompson M, et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28:1144-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x.
 13. Williams DT, Price P, Harding KG. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003;26:3199-200.
 14. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 ;41(Suppl 1):S86-S104. doi: 10.2337/dc18-S009.
 15. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg*. 2009;50:675-82, 682.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2009.05.017.
 16. Armstrong DW, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*. 2010;26:e346-e50.
 17. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008;25:700-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x.
 18. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747-55. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0.
 19. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, La Placa S, Di Gati M, et al. Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot. *Metabolism*. 2008;57:676-82. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.004.
 20. Madanchi N, Tabatabaei-Malazy O, Pajouhi M, Heshmat R, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Who are diabetic foot patients? A descriptive study on 873 patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12:36. doi: 10.1186/2251-6581-12-36.
 21. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications*. 2014;28:632-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011.
 22. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1389-93.
 23. Gatling W, Tufail S, Mullee M, Westacott T, Hill R. mortality rates in diabetic patients from a community-based population compared to local age/sex matched controls. *Diabet Med*. 1997;14:316-20.
 24. Winkley K, Sallis H, Kariyawasam D, Leelarathna L, Chalder T, Edmonds M, et al. Five-year follow-up of a cohort of people with their first diabetic foot ulcer: the persistent effect of depression on mortality. *Diabetologia*. 2012;55:303-10. doi: 10.1007/s00125-011-2359-2.
 25. Boyko E, Ahroni J, Smith D, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med*. 1996;13:967-72.
 26. Garrido S, Carvalho AC, Carvalho R. Long-term prognosis of diabetic patients with a first foot ulcer in a Portuguese tertiary care unit. *Rev Port Diabetes*. 2016;11:10-3.
 27. Sowers JR. Effects of statins on the vasculature: implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91:14-22.
 28. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
 29. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes E, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
 30. Trialists CT. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
 31. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
 32. Binn S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
 33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.
 34. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2960-84.
 35. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
 36. Chen Z, Sanderecock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-9.
 37. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018;198:135-144. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.006.



Guidelines

Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade
Orientação Nutricional e da Terapêutica Farmacológica da
Diabetes Após Cirurgia Bariátrica



Marta Alves^{a*}, Carla Pedrosa^b, Cláudia Freitas^c, Gustavo Rocha^d, Isabel Albuquerque^e, João Sequeira Duarte^f, Luís Cardoso^g, Raquel Carvalho^h, Sandra Beloⁱ, Teresa Azevedo^j, José Silva Nunes^k

^aServiço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^bServiço de Nutrição e Alimentação, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

^cServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António, Porto, Portugal

^dServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

^eServiço de Nutrição e Alimentação, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

^fServiço de Endocrinologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

^gServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra/Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^hServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

ⁱServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^jServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

^kServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade de Tratamento Cirúrgico de Obesidade e Doenças Metabólicas do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal / NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal / Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Lisboa, Portugal, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-05-02

Accepted/Aceite: 2019-01-12

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica;
Cuidados Perioperatórios;
Cuidados Pós-Operatórios;
Diabetes Mellitus;
Dieta;
Hipoglicemiantes;
Necessidades Nutricionais;
Obesidade/cirurgia.

Keywords:

Bariatric Surgery;
Diabetes Mellitus;
Hypoglycemic Agents;
Nutritional Requirements;
Obesity/surgery;
Perioperative Care;
Postoperative Care.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: marta.mlf@gmail.com (Marta Alves)

Sete Fontes, São Vitor,
4710-243 Braga

<https://doi.org/10.26497/na190001>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

A cirurgia bariátrica promove alterações anatómicas e da fisiologia gastrointestinal que alteram a homeostasia da glicose em diabéticos. É expectável que o controlo glicémico destes doentes melhore de forma rápida e acentuada, ocorrendo, inclusive, com frequência, a remissão da doença a curto-médio prazo.

A rápida melhoria do controlo glicémico exige uma actuação atempada de modo a evitar a disglícemia. Assim, surge a necessidade de adaptar estratégias nutricionais e a terapêutica farmacológica com vista à manutenção de um bom controlo glicémico e metabólico deste grupo particular de doentes.

A Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade propõe, com a elaboração deste documento, estratégias para uma orientação nutricional e farmacológica da diabetes no período perioperatório, com especial enfoque no período pós cirurgia bariátrica a curto e longo prazo. A sua elaboração contou com a participação de médicos e nutricionistas dedicados a esta área, através da revisão e compilação de dados recentes da literatura.

**Portuguese Society for the Study of Obesity
Recommendations on Nutritional and Pharmacological
Management of Diabetes After Bariatric Surgery**

A B S T R A C T

Bariatric surgery promotes anatomical and physiological gastrointestinal changes that alter glucose homeostasis in diabetic patients. The glycemic control of these patients is expected to improve rapidly and markedly, with remission occurring even in the short to medium term.

Rapid improvement of glycemic control requires timely action to prevent dysglycemia. Thus, there is a need to adapt nutritional strategies and pharmacological therapy in order to maintain good glycemic and metabolic control of this particular group of patients.

The Portuguese Society for the Study of Obesity proposes, with the preparation of this document, strategies for a nutritional and pharmacological orientation of diabetes in the perioperative period, with a special focus on the period after bariatric surgery in the short and long term. Its elaboration was attended by doctors and nutritionists dedicated to this area, through the review and compilation of recent data.

Introdução

A obesidade está intimamente relacionada com o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (DM2) sendo a incidência mundial, de ambas as doenças, crescente.¹ A cirurgia bariátrica, ou metabólica, tem-se revelado uma estratégia eficaz para atingir a remissão da diabetes em doentes obesos, estando descritas taxas de remissão que variam entre 26% e 83%.²⁻⁴

Sabe-se que a melhoria do controlo glicémico, após uma cirurgia metabólica, é quase imediata. A modulação da anatomia e da fisiologia do tracto gastrointestinal que potenciam o efeito incretínico, o efeito da dieta hipocalórica na insulinoresistência e a própria perda ponderal, são os aspectos mais apontados como os responsáveis por esta melhoria.^{5,6}

Neste contexto, a Associação Americana de Diabetes (ADA), reconhece esta abordagem terapêutica não apenas para adultos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m², mas também para aqueles com IMC ≥ 30 kg/m² quando o controlo glicémico é inadequado apesar da optimização das medidas de estilo de vida e da terapêutica médica.⁷

Contudo, a remissão da DM2, após a cirurgia, para além de não se verificar em todos os doentes (em função do tipo de cirurgia, duração da doença, idade), nem sempre é persistente, sendo que as taxas de recorrência estão subestimadas na maioria dos estudos.^{8,9}

As principais linhas de orientação de cirurgia bariátrica concentram-se principalmente na abordagem da DM2 no período perioperatório e no pós-operatório imediato não se debruçando na sua abordagem a longo prazo.^{10,11} Contudo a evidência é escassa e a informação pouco detalhada no que respeita ao ajuste dos fármacos antidiabéticos pré e pós-cirurgia.

Assim, a redução/suspensão ou manutenção da terapêutica antidiabética, de modo a acompanhar a rápida melhoria do controlo glicémico, a gerir a diabetes residual e a atempadamente responder ao risco de recorrência da DM2 após um período de remissão, constitui um desafio para a maioria dos clínicos que seguem estes doentes.

Ainda assim, estudos que avaliaram os registos de prescrição médica, demonstram uma redução proporcional de quase todas as categorias de antidiabéticos no primeiro ano após a cirurgia bariátrica e, alguns autores, propuseram algoritmos de abordagem farmacológica da DM2 residual baseados, contudo em mecanismos fisiológicos associados aos vários tipos de procedimentos cirúrgicos e na acção dos agentes antidiabéticos, e não em estudos comparativos.^{12,13}

É, por isso, imperativo estabelecer linhas comuns de atuação face ao doente com DM2 submetido a cirurgia metabólica.

Orientação Nutricional

Apesar dos diversos benefícios que podem advir da significativa perda de peso decorrente da cirurgia bariátrica, é importante lembrar que a limitação na ingestão alimentar e as alterações na absorção de nutrientes podem comprometer os resultados da cirurgia e a saúde do doente.^{10,14}

Até à data, não existem recomendações específicas para a abordagem nutricional do doente obeso, com diabetes, submetido

a cirurgia bariátrica. Como tal, as recomendações são comuns ao indivíduo não diabético, sendo particularmente importante a manutenção de um bom controlo metabólico e a prevenção de complicações agudas ou crónicas desta doença.¹⁵

Assim, o acompanhamento e a orientação destes doentes por um nutricionista são elementos fundamentais para uma adequada educação alimentar no período pré e pós-cirurgia, sendo importante a prescrição de um plano alimentar individualizado.^{10,14,15}

Pré-operatório

A avaliação nutricional inicial pressupõe a avaliação da ingestão alimentar, antropométrica e clínica. Nesta consulta, o doente deve ser informado e sensibilizado para as necessárias alterações ao seu estilo de vida, nomeadamente as relacionadas com os seus hábitos alimentares.^{14,16}

Com o objectivo de otimizar os resultados do procedimento cirúrgico, recomenda-se que o doente perca peso antes da cirurgia. Esta perda contribui para a redução do volume hepático, facilita o acesso cirúrgico e reduz o risco de complicações. Até à data, não existe consenso relativamente ao período de tempo e à composição da terapêutica nutricional pré-cirúrgica. Porém, nas 2-4 semanas anteriores à cirurgia, pode ser prescrito um plano alimentar hipoenergético. De modo a manter um adequado controlo glicémico, prevenir as pós-cirurgia bariátrica e minimizar a perda de massa livre de gordura, este plano deve ser fraccionado em várias refeições ao longo do dia, com aporte adequado de proteínas e de hidratos de carbono complexos e exclusão de açúcares simples. A instituição de dietas de muito baixo valor energético, por várias semanas, pode induzir um estado catabólico que pode comprometer a recuperação pós-cirurgia.^{14,17,18}

Uma vez que estão descritos vários défices nutricionais em indivíduos obesos, com ou sem diabetes, torna-se importante a sua avaliação e identificação na fase pré-cirúrgica e a instituição de suplementação nutricional adequada.^{14,15}

Pós-operatório

A abordagem nutricional no período pós-cirúrgico divide-se em várias fases, e vai evoluindo, gradualmente, ao longo do tempo (entre 1 a 3 meses), na consistência dos alimentos e no volume das refeições.¹⁴⁻¹⁹

No período pós-cirúrgico imediato (primeiro dia), o doente inicia a ingestão de água e chá/infusões, com volumes definidos (50-100 mL), progredindo, na ausência de queixas *major*, para outros líquidos (leite, iogurte líquido, sumo de fruta/néctar, sopa triturada, etc.).

Aquando da alta, é feito o ensino relativamente ao plano alimentar a cumprir no domicílio e à sua evolução, com definição dos volumes a ingerir e descrição dos alimentos a consumir. O doente também deve ser alertado relativamente a possíveis complicações (náuseas, vômitos, enfartamento fácil) que possam surgir.^{14,15}

No intervalo das refeições deve ser incentivada a ingestão de água em pequenos volumes de modo a garantir uma hidratação adequada.^{10,19}

O doente deve também iniciar a toma diária de suplementação multivitamínica e mineral.^{10,14,15,18}

1ª fase: Dieta líquida

Esta fase compreende as 2 primeiras semanas após a cirurgia.

A alimentação é exclusivamente líquida (leite, iogurte líquido, sumo de fruta/néctar, sopa triturada), em pequenos volumes (100-150 mL) ingeridos em 8 refeições diárias. Tal como anteriormente descrito, deve ser assegurado o aporte adequado de proteínas (1,1-1,5 g/kg peso referência/dia, equivalente a 60-80 g/dia; em cirurgias mal-absorptivas até 2,1 g/kg/dia, equivalente a 80-120 g/dia) e de hidratos de carbono (130 g/dia, correspondente ao aporte mínimo recomendado). De modo a aumentar a densidade nutricional da dieta, podem ser preparados batidos (leite ou iogurte com fruta ou farinhas lácteas/não lácteas) nas refeições intermédias e adicionados carne, peixe ou ovo, à sopa. Nesta fase, poderá também ser recomendada a toma diária de um suplemento nutricional oral (geralmente, hiperproteico). Para prevenir a síndrome de dumping ou a ocorrência de hipoglicemias pós-cirurgia bariátrica, os açúcares simples devem ser excluídos.^{10,14,15,17-19}

Como consequência de uma alimentação à base de líquidos, a perda de peso pode chegar a ser de 10%, no primeiro mês.^{14,15}

2ª fase: Dieta sólida cremosa

Esta fase tem a duração de 2-4 semanas e inclui a introdução de alimentos de consistência cremosa (iogurte sólido, queijo fresco, puré de fruta, etc.) e o aumento do volume das refeições (150-200 mL). Tal como na fase anterior, deve ser garantido o aporte nutricional mínimo de macronutrientes (conforme descrito anteriormente), tendo em conta a tolerância do utente.

O doente deve ser instruído a mastigar lentamente (10-15 vezes cada porção levada à boca) todos os alimentos líquidos ou sólidos (duração mínima da refeição de cerca de 20 minutos), bem como a identificar possíveis intolerâncias alimentares à medida que os diferentes alimentos são incluídos. Não ingerir bebidas às refeições principais (optar por ingerir água 15-30 minutos antes ou após a refeição).^{14,15,18,19}

3ª fase: Dieta sólida

Esta fase inicia-se geralmente a partir de 2 meses após a cirurgia, e compreende a progressão gradual na consistência dos alimentos sólidos (consistência cremosa – picada – fragmentada – normal) e o aumento do volume das refeições.^{14,18}

A alimentação deve evoluir, gradualmente, até à consistência normal, permitindo um aporte nutricional satisfatório. Inicialmente, pode começar por ingerir carne picada, almôndegas, ovos mexidos ou escalfados, esparregado de legumes, purés de fruta, puré de batata, etc., e progredir conforme a tolerância.^{14,18,19} A exclusão de preparações culinárias que adicionem gordura aos alimentos deve ser promovida.

É importante a seleção dos alimentos, pois as porções ingeridas continuam a ser pequenas, sendo de optar por aqueles de maior densidade nutricional, tais como laticínios, carne e peixe (limpos de peles e gorduras visíveis), ovos, frutas, hortícolas, cereais e derivados. Os alimentos devem ser bem cozinhados de modo a facilitar a mastigação, que por sua vez deve ser prolongada, como já referido.^{14,15,18,19} Recomenda-se a exclusão de alimentos ricos em açúcares simples e gorduras.^{10,14,15,18,19}

O plano alimentar prescrito nesta fase deve promover a satisfação, o conforto e a qualidade de vida do doente, garantindo o melhor aporte energético e nutricional possível.¹⁴

O desenvolvimento de sintomas gastrointestinais após a cirurgia é frequente. O não cumprimento das orientações e do plano alimentar prescrito pelo nutricionista pode também contribuir para o desenvolvimento de algumas complicações, tais como náu-

seas, vômitos, alterações da motilidade intestinal, desidratação, síndrome de dumping, hipoglicemias, défices nutricionais, entre outros.^{14,15,18}

Particularmente, como forma de prevenção da hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica, recomenda-se a ingestão de 30 g de hidratos de carbono nas refeições principais e 15 g nas refeições intermédias; a ingestão adequada de proteína, preferencialmente de alto valor biológico, em todas as refeições; a ingestão de alimentos ricos em fibras; e a exclusão de bebidas alcoólicas, de refrigerantes gaseificados ou não e outras bebidas açucaradas, e de açúcares simples.^{15,20}

Como tal, é importante ter em conta algumas recomendações gerais^{14,15,18,19}:

- Fazer várias refeições ao longo do dia;
- Ingerir alimentos ricos em proteína de elevado valor biológico em todas as refeições;
- Manter um aporte adequado de hidratos de carbono complexos ao longo do dia;
- Promover a ingestão de alimentos naturalmente ricos em fibras;
- Excluir açúcares simples e alimentos ricos em gordura;
- Evitar a ingestão de bebidas gaseificadas, açucaradas e bebidas alcoólicas;
- Cortar os alimentos em pequenas porções;
- Mastigar lentamente;
- Logo que possível optar por alimentos sólidos, pois promovem maior saciedade.

Suplementação nutricional

Após a cirurgia bariátrica, podem surgir diversos défices nutricionais – que variam de acordo com o tipo de cirurgia – e que se relacionam com a restrição do tamanho do estômago, com o desvio intestinal, a menor ingestão e absorção de nutrientes e a presença de algumas intolerâncias alimentares, justificando a necessidade de suplementação nutricional. A prevalência de défices nutricionais é mais elevada com as técnicas cirúrgicas mal-absorptivas.^{10,14,15,18,19}

Apesar de a prescrição de um plano alimentar individualizado ser a forma mais adequada de prevenir estes défices, as restrições energética e nutricional inerentes tornam-se um obstáculo difícil de transpor.

De um modo geral, as deficiências nutricionais mais comuns em indivíduos submetidos a cirurgia

Os sinais e sintomas que podem ocorrer são, muitas vezes, inespecíficos e surgem tardiamente no decurso da deficiência. Os mais frequentes são: queda de cabelo, unhas quebradiças, anemia, astenia, cansaço fácil, pele seca, parestesias dos membros (inferiores e superiores) e, por vezes, declínio cognitivo.^{14,15}

O suplemento multivitamínico e mineral utilizado deve assegurar pelo menos 2/3 das necessidades nutricionais diárias. No decurso do acompanhamento de rotina após a cirurgia, deverá ser avaliada, pela equipa multidisciplinar, a necessidade de suplementação específica de algum nutriente isolado.^{14,15,21}

Terapêutica Médica

Metformina

A metformina constitui o fármaco de primeira linha para o tratamento da DM2.²² Assim, a grande maioria dos doentes com DM2 encontra-se sob este fármaco quando submetida a cirurgia bariátrica.

Tabela 1. Recomendações para a suplementação nutricional vitamínica e mineral

Vitaminas e minerais	Suplementação diária para a prevenção de défices
Multivitamínico e mineral	1-2/dia (a posologia é dependente do multivitamínico selecionado; após os 6 meses a dosagem pode ser reduzida)
Ferro	45-60 mg (provenientes do multivitamínico e da suplementação adicional)
Cálcio	600 mg citrato de cálcio (a ingestão diária total de cálcio (alimentar e suplementar) deve atingir 1200-1500 mg/dia)
Vitamina D	3000 UI (titular para níveis terapêuticos)
Vitamina B12	Conforme necessário para manter a concentração de vitamina B12 (no caso de cirurgias mistas ou mal-absortivas: 250-350 µg/d ou 1000 µg/sem sub-lingual; ou 1000 µg/mês ou 3000 µg/6 meses i.m.)
Outros	Se necessário, mediante avaliação de rotina.

O multivitamínico deve fornecer a dose recomendada de ácido fólico, zinco, cobre, vitamina C e vitaminas lipossolúveis (A,E,K).

Adaptado de Dagan SS, et al. Nutritional Recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr* 2017; 8:382-94¹⁴; Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update. *Endocr Pract* 2013;19:337-72.¹⁵

Como agente da classe farmacológica das biguanidas, de forma a minimizar o risco de desenvolvimento de acidose láctica, está aconselhada a sua suspensão no período pré-operatório (pelo menos, 24 horas antes da intervenção cirúrgica). Para reiniciar o fármaco após cirurgia bariátrica, tal só deve ocorrer, pelo menos, 48 horas após a intervenção.²³ Após a cirurgia gastrointestinal, a terapêutica com metformina é, muitas vezes, mantida até que os níveis de glicemia e de hemoglobina glicada (HbA1c) verificados sejam a favor da sua descontinuação.

Apesar da perda ponderal verificada nos primeiros meses ser muito marcada, uma vez que na maioria dos casos o doente ainda apresenta marcado depósito de tecido adiposo e, consequentemente, insulinoresistência em grau significativo, faz sentido a manutenção de uma terapêutica que aumente a sensibilidade à ação da insulina.²⁴

Contudo, consequência das alterações induzidas no trato gastrointestinal, existe evidência de aumento da absorção de metformina após a realização de cirurgia bariátrica, elevando a sua biodisponibilidade.²⁵ Face a esta evidência, pode ser prudente proceder a uma redução nas doses diárias de metformina nos doentes em que esta terapêutica é mantida após a cirurgia gastrointestinal.

Embora a manutenção da terapêutica com metformina dificulte a categorização dos casos em que ocorre ou não remissão da diabetes, tal não deve constituir um fator a ter em conta para a interrupção daquela terapêutica. Nos casos em que não se verifique remissão da DM2 após a cirurgia gastrointestinal, a utilização de fármacos para otimização do controlo glicémico deve privilegiar agentes antidiabéticos que tenham efeito neutro sobre o peso corporal ou que promovam perda ponderal. Como a metformina encaixa nesse perfil de fármacos, constitui uma opção terapêutica preferencial. O mesmo se aplica aos casos em que, após suspensão da terapêutica farmacológica, se verifica aumento das glicemias com consequente necessidade de reintrodução de fármacos antidiabéticos.²⁶

Após a cirurgia da obesidade, o ritmo de perda ponderal é mais marcado nos 3 meses iniciais, ocorrendo abrandamento daquela perda nos meses subsequentes. Devido ao balanço energético marcadamente negativo que caracteriza aquela fase, verifica-se uma lipólise marcada com produção de corpos cetónicos e aumento da sua concentração sanguínea. Contudo, os níveis de cetonemia vão reduzindo ao longo do tempo, ocorrendo normalização ao fim de 3 a 4 meses após cirurgia bariátrica.²⁷ Adicionalmente, durante os primeiros meses do pós-operatório, face à possibilidade de

inadequada ingestão hídrica ou presença de vômitos ou diarreia, especial cuidado deve ser prestado à função renal, com eventual necessidade de ajuste nas doses diárias de metformina.

Sulfonilureias/Meglitinidas

As sulfonilureias (SUs) e as meglitinidas estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Estes fármacos ligam-se aos canais de potássio dependentes de ATP, o que provoca o seu encerramento, com consequente despolarização da membrana celular e influxo de cálcio, que por sua vez leva à exocitose dos grânulos de insulina. Assim, estas classes de fármacos estão associadas a risco de hipoglicemias e aumento de peso.²⁸ As SUs são mais usadas que as meglitinidas, não só pelo seu preço mais baixo como também pela sua semi-vida mais longa.²⁸

Nos doentes com DM2, medicados com secretagogos de insulina, que são submetidos a uma dieta de muito baixo valor energético nas semanas anteriores à cirurgia, recomenda-se a redução da sua dose ou a sua suspensão. Thorell e colaboradores propõem que, neste caso, se o doente apresentar glicemias de jejum repetidamente acima de 180 mg/dL, deverá ser reintroduzido o fármaco em metade da dose previamente usada.⁵

Quer as SUs quer as meglitinidas devem ser descontinuadas 24 horas antes da cirurgia.¹⁰

No pós-operatório, dado o aumento da capacidade de secreção de insulina, as SUs e as meglitinidas são pouco recomendáveis, uma vez que aumentam o risco de hipoglicemias e de ganho ponderal.^{10,15} No entanto, se forem usadas, recomenda-se especial precaução na sua utilização. Em comparação com as SUs, as meglitinidas apresentam uma semivida mais curta e podem apresentar vantagens no que respeita ao controlo glicémico e à menor ocorrência de hipoglicemias.^{6,10,15}

Tiazolidinedionas

A cirurgia bariátrica e, em particular, a cirurgia de *bypass* gástrico (BG) em Y de Roux, é amplamente utilizada para o tratamento da obesidade grau 2, alterando os fluxos da glicose e o seu metabolismo. As tiazolidinedionas (TZDs) não foram estudadas neste contexto.²⁹ Nas pesquisas bibliográficas realizadas na PubMed com os termos glitazonas e cirurgia bariátrica apenas se encontram publicações relativamente ao tratamento da esteatohepatite não alcoólica (EHNA). Nesse contexto, a pesquisa forneceu 15 resultados, sublinhando que o seu tratamento deve centrar-se na perda de peso e na atividade física. A farmacoterapia - com vita-

mina E ou pioglitazona - deve ser considerada especialmente nos doentes com fibrose. Alguns autores consideram que a cirurgia bariátrica também é um tratamento eficaz para a EHNA em doentes com outras indicações para essa cirurgia. A pioglitazona foi investigada para o tratamento da EHNA.³⁰⁻³² A durabilidade da resposta das TZDs é questionada por Lutchman e colegas. Eles observaram que após a descontinuação das TZDs, o nível de aminotransferase e o modelo de homeostase (HOMA) aumentam após 1 ano e pode haver recorrência de esteato-hepatite.³³ A segurança a longo prazo das TZDs é frequentemente questionada devido à sua associação com doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, neoplasias da bexiga e perda de massa óssea.^{34,35}

A associação entre as TZDs e o risco CV é complexo. A pioglitazona parece ter um efeito redutor do risco cardiovascular (CV). Particularmente relevante é a redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC, que já foi reproduzida em vários ensaios, nomeadamente em doentes com doença cerebrovascular prévia e com resistência à insulina. Os eventos adversos nesse estudo foram os esperados (aumento de peso, dos edemas e das fraturas). Por outro lado, o efeito da pioglitazona no peso é dependente da dose, em maior grau que o efeito redutor da glicose. Nesse sentido, o uso de baixas doses de pioglitazona pode ser interessante nesta população.³⁶

Após o grande alarme causado pelo artigo de Nissen S sobre a rosiglitazona, as autoridades reguladoras repetidamente avaliam a pioglitazona como apresentando uma relação risco/benefício positiva.

A hipoglicemia na DM2 é fundamentalmente resultado de tratamentos que aumentam os níveis de insulina. Nos primeiros anos, a DM2 pode responder a medicamentos que não aumentam os níveis de insulina e que, portanto, não devem causar hipoglicemia. Entre eles incluem-se a metformina, a pioglitazona, os inibidores da α -glucosidase, os agonistas dos receptores do GLP1, os inibidores da SGLT2 e os inibidores da DPP4. No entanto, estes fármacos podem aumentar o risco de hipoglicemia quando usados em simultâneo com um secretagogo ou com insulina.³⁷

Em contexto pré-operatório, estes fármacos podem ser mantidos até à data da cirurgia, mas, tal como outros antidiabéticos orais, não devem ser administrados no dia da cirurgia.⁵

As TZDs promovem aumento de peso e, por isso, não constituem a opção de tratamento preferencial em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, sobretudo naqueles com reganho de peso. No entanto, dada a sua acção sensibilizadora, constituem uma opção viável para a optimização do controlo glicémico em doentes com diabetes persistente ou recidivante.⁶

Acarbose

Dada a actual panóplia de opções terapêuticas mais interessantes, pelos seus múltiplos benefícios, para o tratamento da pessoa com DM2, a acarbose é um fármaco cada vez menos utilizado.

Em indivíduos a tomar acarbose, esta deve ser mantida até ao dia da cirurgia, não havendo, geralmente, necessidade de ajuste no período pré-operatório, mesmo que seja instituída uma dieta muito hipocalórica nas semanas que antecedem a cirurgia. Não deverá ser tomada no próprio dia da cirurgia. Recomenda-se a sua não reintrodução após a cirurgia.⁵ Pode ser útil, no entanto, no tratamento da hipoglicemia pós cirurgia bariátrica refractária à implementação de medidas dietéticas.

Inibidores da DPP4

As incretinas GLP1 (*glucagon like peptide 1*) e os GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) são peptídeos com capacidade de aumentar

a secreção de insulina, sendo, no entanto, rapidamente degradados por uma enzima, a dipeptidil peptidase do tipo 4 (DPP4), e, por isso, a sua semivida plasmática é muito curta, rondando os 2 minutos para o GLP1. Esta enzima, para além de circular no plasma, distribui-se noutros tecidos, nomeadamente no tecido adiposo, e está demonstrado que em indivíduos obesos e/ou com DM2 está também envolvida na patogénese da insulino-resistência, comum a estas duas condições. Nos doentes com DM2, o efeito incretina está substancialmente diminuído. Existem, atualmente, terapêuticas farmacológicas que assentam a sua atuação neste mecanismo fisiopatológico. Os agonistas dos receptores de GLP-1 (aGLP-1R) permitem o alcance de níveis suprafisiológicos destes peptídeos, que se assemelham às incretinas naturalmente produzidas, e os inibidores da enzima DPP4 (iDPP4), ao se ligarem à subunidade catalítica da enzima, bloqueiam a sua actividade, promovendo uma semivida mais longa das incretinas naturalmente produzidas, potenciando-se, assim, os seus efeitos.³⁸ Em Portugal, são cinco os fármacos disponíveis dentro da classe: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina e alogliptina. Partilham um efeito modesto na redução da HbA1c (0,6% a 0,8% na maior parte dos estudos), um bom perfil de segurança, no que diz respeito à incidência de hipoglicemias, destacando-se também o seu efeito neutro sobre o peso.³⁸

Entre as várias técnicas de cirurgia bariátrica, o BG e o sleeve gástrico (SG) são as mais executadas em todo o mundo e são, também, as mais eficazes na redução do excesso ponderal e na melhoria ou resolução das comorbilidades metabólicas da obesidade. A melhoria e até mesmo a resolução da DM2 verifica-se, em muitos casos, logo nos primeiros dias, antes mesmo de ter havido uma perda ponderal significativa. Tal explica-se, em grande parte, porque em ambos os procedimentos a velocidade com que os nutrientes passam aos segmentos mais distais do intestino delgado, nomeadamente ao íleo, onde existe uma maior densidade de células L, é substancialmente aumentada, o que leva a que a secreção de incretinas, particularmente do GLP-1, aumente significativamente, aumentando a capacidade de secreção de insulina.³⁹ No entanto, alguns doentes não vêm a sua DM2 completamente resolvida com estes procedimentos e fica a dúvida da utilidade dos iDPP4 no tratamento desses doentes após a cirurgia bariátrica.⁴⁰ Contudo, dada a sua segurança no que diz respeito à incidência de hipoglicemias e o seu efeito neutro sobre o peso, trata-se de uma classe segura no tratamento de doentes com DM2 após cirurgia bariátrica.¹⁰⁻²⁶ No pré-operatório, esta classe deve ser interrompida 24 horas antes do procedimento cirúrgico.¹⁰

Inibidores dos SGLT2

Os inibidores do co-transportador sódio-glucose tipo 2 (iSGLT2) constituem o grupo de antidiabéticos orais mais recentemente introduzidos no arsenal terapêutico para a DM2. Do seu mecanismo de acção (inibição da reabsorção renal da glucose no túbulo contornado proximal), resulta diurese osmótica e exopliação. Ainda que o seu uso não esteja aprovado especificamente para o tratamento da obesidade, surge, como consequência, a perda ponderal. Têm também efeito benéfico ao nível da pressão arterial, reduzindo os níveis médios de PA sistólica e diastólica, sem aumento da frequência cardíaca.

A melhoria do controlo glicémico, após uma cirurgia metabólica, é quase imediata, havendo, portanto, necessidade de se fazerem ajustes na terapêutica para a diabetes no período peri-operatório.

No período pré-operatório, em geral, recomenda-se a suspensão dos antidiabéticos orais a partir da véspera ou do próprio dia

da cirurgia.¹⁰ Contudo, há relatos de casos de doentes tratados com iSGLT2 que desenvolveram cetoacidose euglicémica no pós-operatório.^{41,42} Assim, sendo o stress cirúrgico e o jejum, factores de risco para a ocorrência desta complicação, deve suspender-se este grupo farmacológico, pelo menos 24 horas antes da cirurgia,⁴³ havendo, contudo, sociedades que recomendam a suspensão destes fármacos três dias antes da cirurgia.⁴⁴

Após a cirurgia bariátrica, em grande parte dos doentes, a melhoria é tão significativa que não é necessária a introdução de qualquer antidiabético oral. Se houver necessidade de terapêutica antidiabética no pós-operatório imediato, não se deve optar por esta classe terapêutica. Em indivíduos medicados com iSGLT2 pré-operatoriamente que desenvolvam sintomas sugestivos de cetoacidose diabética (dor abdominal, náusea, vômitos ou dispneia) no pós-operatório, esta hipótese diagnóstica deve ser considerada.⁴³

Após a fase de pós-operatório imediato, quando não se verifica remissão da diabetes e estiver indicado o uso de antidiabético não insulínico, se a metformina^{6,10} não for suficiente, como segunda linha, os inibidores SGLT2 são uma escolha a considerar, sobretudo em doentes em quem se verifique reganho ponderal, uma vez que actuem em três aspectos fundamentais para o risco cardiovascular destes doentes: peso, hipertensão arterial e hiperglicemia.⁶ Acresce o benefício cardiovascular, reconhecido em contextos específicos. São também fármacos de eleição para doentes que, após uma fase de remissão, apresentem recidiva da doença.

Agonistas dos receptores de GLP1

Muitos dos efeitos metabólicos benéficos da cirurgia bariátrica têm sido atribuídos às modificações pós-operatórias do perfil hormonal, particularmente das hormonas pancreáticas e intestinais.⁴⁵ O GLP-1 é uma hormona incretina secretada pelas células L do íleo distal e cólon, que possui ainda efeitos na saciedade e modulação do controlo alimentar. Os níveis de GLP-1 após a cirurgia bariátrica parecem não variar muito durante o jejum.^{46,47} No entanto, os níveis pós-prandiais de GLP-1 são mais elevados do que os verificados antes da cirurgia bariátrica, particularmente com o BG.^{45,48-51} Esta resposta pós-prandial exagerada parece ser sustentada no tempo, sendo observada tanto durante a fase inicial do pós-operatório, como a longo prazo, uma década depois, e é um fator fundamental para a melhoria da função da célula beta, controlo da libertação de glicagina e melhoria da tolerância à glicose nos doentes com obesidade e diabetes operados.^{52,53}

O tratamento da diabetes persistente ou recidivante após a cirurgia bariátrica requer a individualização terapêutica, tendo em consideração o tipo de procedimento cirúrgico realizado, a evolução ponderal (i.e., perda de peso insuficiente ou reganho) e a falência progressiva da célula beta.⁵⁴ Neste sentido, os aGLP-1R, através do seu efeito benéfico sobre o peso e perfil glicémico, parecem ser uma boa opção. No entanto, outros fatores devem ser considerados, nomeadamente mecanismo de ação, tolerabilidade/segurança e experiência de utilização do fármaco na diabetes após a cirurgia bariátrica.

Os estudos publicados, que avaliaram a utilização de aGLP-1R após a cirurgia bariátrica são escassos e as recomendações atuais não oferecem orientações específicas sobre a sua utilização.^{10,15,55-57} Em 2009, Rothkopf e colaboradores publicaram o caso clínico de um doente com obesidade e diabetes submetido a banda gástrica que, após introdução de exenatido por ausência de progressão na perda de peso, apresentou resolução da diabetes e uma perda adicional de 25% do peso em excesso.⁵⁷ Os autores hipotetizaram que o tratamento com um aGLP-1R poderia beneficiar os doentes com diabetes, uma vez que, após colocação de

banda gástrica, não se verifica a elevação marcada no GLP-1 pós-prandial como habitualmente se constata no BG.⁵⁸ De facto, em modelos animais, a insuflação aguda da banda desencadeia a ativação neuronal em áreas dos núcleos do trato solitário importantes para o balanço energético, adiposidade e metabolismo energético.⁵⁹ Estes circuitos neuronais respondem à ativação pelo GLP-1 e fornecem a base racional para o sinergismo entre a banda gástrica e os aGLP-1R.⁶⁰ Pajecki e colaboradores trataram com liraglutido 15 doentes submetidos a cirurgia bariátrica e reganho >15% do peso mínimo alcançado.⁵⁶ A maioria dos doentes foi tratado com liraglutido 1,8 mg/dia e apresentaram uma perda ponderal entre os 2 e 18 kg (média de 7,5 kg). As náuseas foram reportadas em 40% dos doentes. A prevalência de diabetes não foi reportada no estudo. Recentemente, Gorgojo-Martinez e colaboradores avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do liraglutido em 15 doentes com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e que apresentaram persistência, recidiva ou diagnóstico de novo de diabetes.⁵⁵ Mais de 90% dos doentes foi tratado com liraglutido 1,8 mg/dia e a HbA1c e o índice de massa corporal (IMC) melhoraram significativamente (de 6,8% para 6,4% e de 38,9 kg/m² para 37,6 kg/m², respetivamente) e sem diferenças estatisticamente significativas quando comparados com doentes obesos não operados. Ao contrário do estudo anterior, as náuseas foram reportadas apenas numa pequena proporção dos doentes operados (~13%) e em cerca de 37% dos doentes não submetidos a cirurgia bariátrica. O tratamento com aGLP-1R e a cirurgia bariátrica atuam ambos na modulação no sistema incretina, pelo que dadas as modificações anatómicas da cirurgia bariátrica, a eficácia dos aGLP-1R poderá estar diminuída por saturação das vias moleculares envolvidas. O atraso do esvaziamento gástrico é consideravelmente atenuado pela exposição continuada ao GLP-1 devido à indução de taquifilaxia ao nível da ativação do nervo vago. De facto, este fenómeno de taquifilaxia pode ocorrer noutros territórios celulares e afetar a reposta expectável do aGLP-1R. Por exemplo, Gorgojo-Martinez e colaboradores colocaram a hipótese dos indivíduos tratados com aGLP-1R operados estarem mais suscetíveis à taquifilaxia nas populações neuronais envolvidas da náusea do que os doentes obesos tratados com aGLP-1R, mas não operados. Por outro lado, o aGLP-1R pode também atuar sinergicamente com o GLP-1 endógeno e potenciar os seus efeitos, o que pode levar ao aumento do risco de reações adversas.

A hipótese da combinação da cirurgia bariátrica e do aGLP-1R apresentar efeitos aditivos ou sinérgicos ou apresentar aumento do risco de reações adversas ou ausência de benefício mantém-se em aberto. Assim, não existe evidência que permita suportar uma recomendação clínica formal e a decisão de utilizar aGLP-1R em doentes submetidos a cirurgia bariátrica deve ser tomada individualmente.

No período pré-operatório, em doentes que vão iniciar dieta de baixo valor energético, recomenda-se, nesse momento, a suspensão dos aGLP-1R e vigilância mais apertada do controlo glicémico. No doente que mantém aGLP-1R até à data da cirurgia, a suspensão deverá ocorrer 24 horas antes do procedimento.¹⁰

Insulina

As pessoas com DM2 tratadas com insulina, particularmente aquelas tratadas com doses altas, ou com muitos anos de evolução da doença, previsivelmente vão manter necessidade de insulino-terapia após a cirurgia bariátrica, pelo menos no pós-operatório imediato.¹¹

As pessoas obesas com diabetes tipo 1 não têm contraindicação para cirurgia bariátrica, ainda que as cirurgias com compo-

nente mal-absortivo, possam dificultar a estabilidade glicêmica. Para estas, o tratamento com insulina é vital, mas o ajuste de doses também será imprescindível.⁶¹

Em ambos os casos, as necessidades de insulina diminuirão no pós-operatório. Essa diminuição será gradual e dependente do aporte energético e da perda de peso nas cirurgias puramente restritivas, mas mais rápida, dependendo de mecanismos para além da perda ponderal, nos casos de existir um componente mal-absortivo. Pelo contrário, nos primeiros dias após a cirurgia, o stress cirúrgico e o aporte de soros glicosados, podem causar hiperglicemia. Particularmente na diabetes tipo 1, o défice de insulina, aliado a estes factores, pode culminar em cetoacidose.

Para manter o equilíbrio desejável entre a hipo e a hiperglicemia, é essencial a instituição de protocolos de vigilância e tratamento nos centros de cirurgia bariátrica, que idealmente incluirão o pré, o peri e o pós-operatório.

Pré-operatório

Muitos doentes farão preparação para a cirurgia bariátrica com dietas de baixo valor energético. Para estes, as doses de insulina deverão ser adaptadas, com redução da dose de insulina basal em 50% e redução ou suspensão dos bólus prandiais de insulina humana de ação curta ou análogo rápido. A autovigilância da glicemia capilar, será essencial para adaptar estas medidas ao perfil glicémico do indivíduo.¹⁰

Peri-operatório

No dia da cirurgia o objetivo é manter a glicemia inferior a 140 mg/dL.¹⁰ Para tal, deve recorrer-se a um protocolo de perfusão endovenosa de insulina.¹⁵ Na pessoa com DM2 tratada com doses baixas de insulina, é possível recorrer a esquemas de insulina subcutânea, utilizando um fator de sensibilidade de 1 unidade para 40 mg/dL, acima dos 140 mg/dL recomendados.¹⁰

O objetivo durante o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos é manter a glicemia entre 140-180 mg/dL.^{11,15,62} Enquanto o indivíduo mantiver jejum, este objetivo deve ser obtido através da perfusão endovenosa de insulina.¹⁵

Quando iniciar alimentação oral, deve suspender os soros glicosados e a perfusão de insulina. Nesta fase a restrição energética é acentuada e não se esperam elevações da glicemia após as refeições. O tratamento deve ser dirigido à glicemia de jejum e baseado na insulina basal.¹⁰ Deve ser pesquisada a glicemia capilar pelo menos 2 vezes por dia: em jejum e ao fim do dia. Os objetivos serão os 100-120 mg/dL de glicemia capilar em jejum e inferior a 180 mg/dL após as refeições. Se a glicemia for superior a 180 mg/dL em 2 medições sucessivas, deverá ser iniciada insulina basal numa dose de 0,1 U/kg.¹⁰

Não há protocolos universais na literatura. Outros autores defendem a redução da dose de insulina basal prévia à cirurgia em 50%, associando um esquema de correção com insulina humana de ação curta ou análogo rápido, titulando as doses em função das necessidades.^{11,63} A exigência de maleabilidade no ajuste às novas necessidades, contraindica a utilização de insulinas de pré-mistura.

As pessoas com DM2 que mantêm necessidade de insulina até ao dia da alta, devem manter insulino terapia em ambulatório, com indicação para manter a vigilância da glicemia capilar pelo menos 2 vezes por dia, reduzindo doses, se necessário, de forma a evitar a ocorrência de hipoglicemias. A dose dependerá da necessidade que apresentou durante o internamento.¹⁰

A Sociedade Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO - European Association for the Study of Obesity) recomenda o

algoritmo seguinte para a prescrição da dose de insulina para ambulatório¹⁰:

Tabela 2. Ajuste de insulino terapia para ambulatório

Necessidade durante o internamento	Recomendação para ambulatório
Inferior ou igual a 10 unidades	Mesma dose
10 a 19 unidades	10 unidades
20 a 29 unidades	15 unidades
30 a 39 unidades	20 unidades
40 a 49 unidades	30 unidades
50 unidades ou mais	40 unidades

Para os doentes com necessidades de insulina mais elevadas, deve ser considerada a introdução de bólus de 2-3 unidades insulina humana de ação curta ou análogo rápido às refeições.^{11,15}

Para as pessoas com diabetes tipo 1, deve ser calculada a nova dose diária total de insulina necessária no internamento e estabelecer um plano terapêutico baseado nas regras habituais de cálculo da necessidade de insulina basal, relação insulina/hidratos de carbono e fator de sensibilidade.

O esquema terapêutico deve ser reavaliado 7-10 dias após a alta, em consulta médica com o diabetologista/endocrinologista assistente, com base nos resultados da autovigilância da glicemia capilar.¹⁰

Pós-operatório a longo prazo

A autovigilância glicémica em jejum, pré e pós-prandial e ao deitar é essencial para o ajuste de doses nas semanas e meses seguintes.

Numa pessoa com DM2 tratada previamente com insulina, espera-se uma redução progressiva das doses necessárias. A maioria, poderá suspender a insulino terapia cerca de 6 semanas após a cirurgia, ainda que, essa realidade possa ocorrer mesmo antes da alta hospitalar.¹¹

Para as pessoas com diabetes tipo 1 espera-se uma redução progressiva das necessidades de insulina nos primeiros 8 meses após cirurgia, sendo necessários ajustes progressivos da dose diária total, ajustada em função do peso e do aporte energético, interessando a insulina basal, a relação insulina/hidratos de carbono e o fator de sensibilidade. Assim, e dependendo da estabilização do controlo glicémico, a consulta de diabetologia/endocrinologia deverá ter uma periodicidade, pelo menos, mensal.

Tratamento das Comorbilidades Cardiovasculares

Não há dúvidas quanto à necessidade de manter o tratamento das comorbilidades cardiovasculares em caso de persistência da diabetes. No entanto, em caso de remissão da doença, a fisiopatologia da doença sugere-nos que devemos continuar a tratar estes doentes como potenciais diabéticos com risco residual, pois é sensato assumir que, apesar da melhoria de factores de risco mensuráveis como a pressão arterial, os níveis lipídicos, a resistência à insulina ou os níveis de marcadores de inflamação, estes doentes mantenham um risco mais elevado de complicações cardiovasculares e de recidiva da doença do que a população geral.^{64,65}

Até que factores preditores de recidiva da diabetes, específicos da cirurgia, sejam melhor desenvolvidos, os doentes devem continuar a ser monitorizados adequadamente. Assim, mesmo

no doente com remissão da diabetes, a metformina, tal como os fármacos que actuam no eixo renina-angiotensina e as estatinas, devem ser mantidos de forma a garantir-se um adequado controlo glicémico e a prevenir complicações da diabetes. O rastreio regular do desenvolvimento ou agravamento de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) deve, igualmente, ser mantido.^{6,65} Porque uma melhoria súbita do controlo no período pós-operatório imediato pode agravar a doença microvascular, particular atenção deve ser dada a doentes com complicações previamente conhecidas.⁶⁵

Os objectivos terapêuticos para o controlo das comorbilidades e a frequência do rastreio de complicações microvasculares podem ser reconsiderados, individualmente, quando decorridos, pelo menos, 5 anos desde a cirurgia.¹⁰

Recomendações Gerais da Terapêutica Farmacológica no Período Peri-operatório

Este sumário de recomendações orienta, de forma global, a utilização da terapêutica farmacológica antidiabética no período peri-operatório e a longo-prazo. Decisões individuais devem ser tomadas de acordo com as especificidades de cada doente.

Pré-operatório

- Doentes submetidos a dieta de baixo valor energético
 - Reduzir/suspender secretagogos de insulina (SUs e meglitinidas) e aGLP-1R
 - Reduzir doses de insulina
- Suspender antidiabéticos orais e injectáveis não insulínicos, 24 horas antes da cirurgia (ponderar suspensão de iSGLT2 até 72 horas antes)

Dia da cirurgia

- Não usar antidiabéticos orais ou injectáveis não insulínicos
- Usar protocolo de insulino-terapia

Pós-operatório imediato

- Reiniciar metformina, no doente estável, sem complicações e com função renal conservada, pelo menos decorridas 48 horas desde a cirurgia; usar doses mais baixas do que as usadas previamente (biodisponibilidade aumentada em 50% após BG)
- Não usar secretagogos de insulina (SUs e meglitinidas) ou iSGLT2
- Habitualmente sem necessidade de utilização de outros antidiabéticos não insulínicos, usados previamente à cirurgia
- Ajustar dose de insulina de acordo com as necessidades

À data de alta e a longo prazo

- Retomar, se necessário, terapêutica antidiabética, privilegiando fármacos que promovam a perda ponderal ou que sejam neutros em relação ao peso e fármacos que sejam mais seguros no que respeita à ocorrência de hipoglicemias
- Ajustar dose de insulina de acordo com as necessidades

Conclusão

É expectável que, com a cirurgia bariátrica, o controlo glicémico em doentes com diabetes melhore de forma rápida e acen- tuada, ocorrendo, inclusive, com frequência, a remissão da do- ença a curto-médio prazo. As alterações hormonais e a restrição energética iniciais exigem uma monitorização glicémica apertada

e ajustes atempados da terapêutica anti-hiperglicémica para evi- tar a ocorrência de hipoglicemias. A evicção das hiperglicemias também contribuirá para a cicatrização. Portanto, importa actuar antecipadamente para evitar a disglucemia. O bom controlo glicé- mico no pós-operatório imediato parece também ser preditor da remissão da diabetes.

A recorrência da diabetes pode afectar cerca de metade dos doentes submetidos a cirurgia, pelo que a vigilância de complica- ções micro e macrovasculares é importante em todos os doentes. O uso de fármacos que promovam a perda ponderal e aumentem a sensibilidade à insulina deve ser privilegiado, recorrendo-se às restantes opções terapêuticas sempre que necessário para garantir o bom controlo glicémico.

Dada a inexistência de *guidelines* internacionais sobre a orien- tação terapêutica medicamentosa e nutricional da diabetes na ci- rurgia bariátrica, pretendeu-se com a elaboração deste documento, colmatar esta necessidade, congregando a informação disponível e, assim, criando normas orientadoras no período peri-operatório imediato e no período pós-operatório a curto e longo prazo, dispo- níveis para uso de todos os profissionais envolvidos no tratamento cirúrgico da obesidade em pessoas com diabetes.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de fi- nanciamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

1. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: 73-9. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.017.
2. Souteiro P, Belo S, Neves JS, Magalhães D, Silva RB, Oliveira SC, et al. Preoperative Beta Cell Function Is Predictive of Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017;27:288-294. doi: 10.1007/s11695-016-2300-3.
3. Iacobellis G, Xu C, Campo RE, De La Cruz-Munoz NF. Predictors of short-term diabetes remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2015;25: 782-7. doi: 10.1007/s11695-014-1477-6.
4. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-84; discussion 84-5.
5. Thorell A, Hagström-Toft E. Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6: 1226-32.
6. Khanna V, Kashyap SR. Clinical Management of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 ;17:59.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S1-S130.
8. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:249-53. doi: 10.1016/j.soard.2009.09.019.
9. Seki Y, Kasama K, Haruta H, Watanabe A, Yokoyama R, Porciuncula JP, et al. Five-year-results of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass for weight loss and type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2017;27:795-801. doi: 10.1007/s11695-016-2372-0.
10. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts.* 2017;10:597-632. doi: 10.1159/000481825.

11. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, et al; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4823-43. doi: 10.1210/jc.2009-2128.
12. Vouris SM, Chen J, Sparkman J, Salles A, Micek ST. Antidiabetic medication de-escalation following bariatric surgery. *J Diabetes.* 2018;10:768-70. doi: 10.1111/1753-0407.12779.
13. Kashyap, S.R. and P. Schauer, Clinical considerations for the management of residual diabetes following bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 773-9.
14. Dagan SS, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Sandbank GK, et al. Nutritional Recommendations for adult bariatric surgery patients: Clinical practice. *Adv Nutr.* 2017; 8:382-94. doi: 10.3945/an.116.014258.
15. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update. *Endocr Pract.* 2013;19:337-72. doi: 10.4158/EP12437.GL.
16. Direção Geral de Saúde. Boas práticas do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica. Orientação nº028/2012 de 21/12/2012. Lisboa: DGS; 2012.
17. Sivakumar J. Nutritional management of surgical patients in the perioperative. *J Obes Eat Disord.* 2018; 4:33.
18. Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The bariatric surgery patients - Nutrition considerations. *Aust Fam Physician.* 2014; 42:547-52.
19. Moizé VL, Pi-Sunyer X, Mochari H, Vidal J. Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2010; 20:1122-41.
20. Suhi E, Anderson-Haynes S-E, Mulla C, Patti M-I. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: Practical insights. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13:888-96. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.025.
21. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. 2015. [accessed Dec 2017] Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58:429-42. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
23. Infarmed. Resumo das características do medicamento: Risidon [accessed Jun 2018] Available at: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7600&tipo_doc=rcm
24. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56. doi: 10.1038/nrendo.2013.256.
25. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011;34:1295–300. doi: 10.2337/dc10-2140.
26. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39:861-77. doi: 10.2337/dc16-0236.
27. Aberle J, Reining F, Dannheim V, Flitsch J, Klinge A, Mann O. Metformin after bariatric surgery - an acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120:152-3.
28. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1): S73–S85.
29. Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M, Nannipieri M, Ciociaro D, Frascerra S, et al. Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:205–212.
30. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297-307.
31. Aithal GP, Thomas JA, Kaye VP, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176-84. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.047.
32. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials.* 2009;30:88-96.
33. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med.* 2004;351:1106-18.
34. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical trial in Macrovascular events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
35. Azoulay L, Yin H, Fillion KB, Assayag J, Majdan A, Pollark MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ.* 2012;344:e3645. doi: 10.1136/bmj.e3645.
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374:1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
37. de Heer J, Holst JJ. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 2007; 56:438-43.
38. Zhong J, Gong Q, Goud A, Srinivasamaharaj S, Rajagopalan S. Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy: Lessons From the Bench and Clinical Trials. *J Diabetes Res.* 2015;2015:606031. doi: 10.1155/2015/606031.
39. Smith EP, Polanco G, Yaqub A, Salehi M. Altered glucose metabolism after bariatric surgery: What's GLP-1 got to do with it? *Metabolism.* 2018;83:159-66. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.014.
40. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com; 2000 [accessed Dec 2017] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481901/>
41. Bonanni F, Fei P, Fitzpatrick LL. Normoglycemic ketoacidosis in a postoperative gastric bypass patient taking canagliflozin. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:e11-2. doi: 10.1016/j.soard.2015.08.502.
42. Lane S, Paskar D, Hamed S, Goffi A. When guidelines fail: euglycemic diabetic ketoacidosis after bariatric surgery in a patient taking a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *AA Pract.* 2018;11:46-48. doi: 10.1213/XAA.0000000000000734.
43. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. AACE / ACE Position statement on the association of SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22:753-62. doi: 10.4158/EP161292.PS.
44. Australian Diabetes Society. ALERT - Severe Euglycaemic Ketoacidosis with SGLT2 Inhibitor Use in the Perioperative Period [accessed Dec 2017] Available at: https://diabetessociety.com.au/documents/2018_ALERT-ADS_SGLT2i_PeriooperativeKetoacidosis_v3_final2018_02_14.pdf
45. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006;243:108-14.
46. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng CH, Francois F, Gamagaris Z, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg.* 2008;18:1089-96. doi: 10.1007/s11695-008-9454-6.
47. Evans S, Pamuklar Z, Rosko J, Mahaney P, Jiang N, Park C, et al. Gastric bypass surgery restores meal stimulation of the anorexigenic gut hormones glucagon-like peptide-1 and peptide YY independently of caloric restriction. *Surg Endosc* 2012;26:1086-94. doi: 10.1007/s00464-011-2004-7.
48. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2012;22:1084-96. doi: 10.1007/s11695-012-0621-4.
49. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes.* 2013;37:1452-9. doi: 10.1038/ijo.2013.15.
50. Youssef A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg.* 2014;24:241-52. doi: 10.1007/s11695-013-1066-0.
51. Tsoli M, Chronaiou A, Kehagias I, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Hormone changes and diabetes resolution after biliopancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: a comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:667-77. doi: 10.1016/j.soard.2012.12.006.
52. Dar MS, Chapman WH, 3rd, Pender JR, Drake AJ 3rd, O'Brien K, Tanenberg RJ, et al. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)? *Obes Surg.* 2012;22:1077-83. doi: 10.1007/s11695-012-0624-1.
53. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Jacobsen SH, Worm D, Hansen DL, et al. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved beta-cell function and glucose tolerance after

- Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3044-52. doi: 10.2337/db13-0022.
54. Monteiro MP. Paired Editorial: How should residual or recurrent diabetes after bariatric surgery be managed? *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1863-5. doi: 10.1016/j.soard.2016.03.019.
55. Gorgojo-Martinez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1856-63. doi: 10.1016/j.soard.2016.02.013.
56. Pajecki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleva R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40:191-5.
57. Rothkopf MM, Bilof ML, Haverstick LP, Nusbaum MJ. Synergistic weight loss and diabetes resolution with exenatide administration after laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:128-31.
58. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:597-601.
59. Habegger KM, Kirchner H, Yi CX, Heppner KM, Sweeney D, Ottaway N, et al. GLP-1R agonism enhances adjustable gastric banding in diet-induced obese rats. *Diabetes*. 2013;62:3261-7. doi: 10.2337/db13-0117.
60. Hayes MR, Leichner TM, Zhao S, Lee GS, Chowansky A, Zimmer D, et al. Intracellular signals mediating the food intake-suppressive effects of hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation. *Cell Metab*. 2011;13:320-30. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.001.
61. Kirvan J, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 941-8. doi: 10.2337/dc15-2732.
62. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S3.
63. Howard ML, Steuber TD, Nisly SA. Glycemic management in the bariatric surgery population: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38:663-673. doi: 10.1002/phar.2120.
64. Schlienger JL1, Pradignac A, Luca F, Meyer L, Rohr S. Medical management of diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2009;35:558-61.
65. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39: 861-77. doi: 10.2337/dc16-0236.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade sobre Abordagem e Tratamento da Hipoglicemia Após Cirurgia Bariátrica



César Esteves^{a*}, Gustavo Rocha^b, Marta Alves^c, Maria Raquel Carvalho^d, Teresa Pereira^e,
Teresa Azevedo^f, Luís Cardoso^{g,h}, João Sequeira Duarteⁱ, José Silva Nunes^{j,k}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

^bServiço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

^cServiço de Endocrinologia do Hospital de Braga, Braga, Portugal.

^dHospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

^eServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

^fServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

^gServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^hFaculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

ⁱServiço de Endocrinologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa, Portugal.

^jServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Unidade de Tratamento Cirúrgico de Obesidade e Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

^kNOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-04-02

Accepted/Aceite: 2018-09-20

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica

Hipoglicemia/diagnóstico

Hipoglicemia/fisiopatologia

Hipoglicemia/tratamento

Keywords:

Bariatric Surgery

Hypoglycemia/diagnosis

Hypoglycemia/physiopathology

Hypoglycemia/therapy

R E S U M O

A cirurgia bariátrica constitui uma estratégia eficaz de tratamento da obesidade. A hipoglicemia após cirurgia bariátrica é uma complicação progressivamente mais reconhecida nos últimos anos, em particular após a cirurgia de *bypass* gástrico. As potenciais implicações de saúde para os doentes submetidos a cirurgia bariátrica, e em particular o atingimento na qualidade de vida que lhe está associado, exigem a adopção de estratégias eficazes para o diagnóstico e tratamento deste problema. Este documento visa reunir e divulgar o conhecimento atual relativamente à abordagem e tratamento da hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade **Recommendations on the Management and Treatment of Hypoglycaemia After Bariatric Surgery**

A B S T R A C T

Bariatric surgery is an effective strategy to treat obesity. Hypoglycaemia after bariatric surgery is an increasingly recognized adverse event associated, particularly after gastric bypass surgery. Potential health consequences to the patients, particularly the impact on quality of life, demand the adoption of effective strategies to diagnose and treat hypoglycaemia. This document aims to gather and share current knowledge regarding management and treatment of hypoglycaemia after bariatric surgery.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: cesarmarquesesteves@gmail.com (César Esteves)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro,

4202-451, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/na180084>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução e Fisiopatologia

A obesidade constitui um importante problema de saúde pública sendo atualmente reconhecida como uma epidemia global que se associa a significativa morbi-mortalidade.¹ Estima-se que a prevalência de obesidade tenha triplicado desde a década de 70 do século passado estimando-se que, em 2016, existissem mais de 1,9 mil milhões de adultos com excesso ponderal.² Em Portugal, estima-se que cerca de 29% da população seja obesa.³

A cirurgia bariátrica representa uma solução altamente eficaz para a obesidade grave em doentes sem contraindicação e tentativas de perda ponderal prévia frustradas, resultando em perda de peso significativa e duradoura a longo prazo e melhoria/remissão das comorbilidades associadas à obesidade.⁴ Presentemente, estão disponíveis procedimentos cirúrgicos que alteram a anatomia do trato gastrointestinal para restringir a ingestão calórica (cirurgias restritivas) ou que reduzem a absorção de nutrientes (cirurgias mal-absortivas, de que é exemplo o *bypass* gástrico em Y de Roux). Doentes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² com, pelo menos, uma complicação associada à obesidade (tal como diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono) e doentes com IMC entre 30 e 34,9 kg/m² com DM tipo 2 mal controlada (particularmente, se com outros fatores de risco cardiovascular *major* associados) serão eventuais candidatos a este tipo de procedimentos.⁵

A hipoglicemia hiperinsulinémica pós-prandial é uma complicação metabólica rara mas de reconhecimento crescente potencialmente resultante da cirurgia bariátrica, mais frequentemente associada à cirurgia de *bypass* gástrico.

A patogénese da hipoglicemia após *bypass* gástrico não está totalmente elucidada. Admite-se que na sua base estejam alterações multifatoriais anatómicas que resultam em alterações na cinética da glicose e nos seus mecanismos de regulação, assim como nos níveis de hormonas pancreáticas e gastrointestinais envolvidas na homeostase do metabolismo dos hidratos de carbono. Vários mecanismos têm sido descritos como presumíveis mediadores críticos desta condição, nomeadamente⁶⁻¹²: 1) aumento das concentrações das hormonas incretinas (GLP-1 - peptídeo 1 semelhante a glucagon e GIP - polipeptídeo insulínico dependente); 2) aumento da sensibilidade da célula β pancreática ao GLP-1; 3) hipertrofia, hiperfunção e hiperplasia difusa das células dos ilhéus pancreáticos (que persistem apesar da perda de peso resultante da cirurgia) e neoformação de ilhéus de Langerhans do epitélio ductal pancreático (relacionado com hipersecreção prolongada do GLP-1); 4) aumento da sensibilidade à insulina atribuível à perda de peso; 5) hipersecreção inapropriada de insulina (nas fases finais da refeição combinado com redução da depuração de insulina); 6) anormal resposta contrarregulatória fisiológica à hipoglicemia (em particular resposta do glucagon pós-prandial a precipitar ou acentuar as hipoglicemias).

O GLP-1 é uma hormona incretina produzida nas células L do intestino distal (íleon) em resposta a alimentos e estimula a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente. Apesar de se considerar complexo e não estar totalmente esclarecido o papel do GLP-1 neste contexto, admite-se que assumam um papel preponderante na fisiopatologia das hipoglicemias após *bypass* gástrico. A ingestão de alimentos e o rápido esvaziamento do conteúdo gástrico precipitam uma elevação significativa da glicose que, por sua vez, estimula a secreção de GLP-1, contribuindo para uma hiperinsulinemia pós-prandial inapropriada e exagerada com subsequente redução rápida dos níveis de glicose, desencadeando uma hipoglicemia.¹³ Este aumento parece ser mais expressivo em

doentes com hipoglicemias sintomáticas, quando comparado com doentes assintomáticos e alguns estudos avançam com a possibilidade de correção destas hipoglicemias com administração de exendina 9-39 (antagonista do GLP-1), enquanto outros estudos sugerem um papel benéfico dos agonistas do GLP-1 na correção da hipoglicemia.^{14,15}

Outros mecanismos potenciais têm sido apontados como possíveis causadores de hipoglicemias após cirurgia bariátrica, incluindo alterações no microbioma intestinal e elevação dos níveis de ácidos biliares.¹⁰

Apresentação Clínica

Para melhor clarificar a gênese da sintomatologia pós-prandial em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, impõe-se a necessidade de distinguir dois quadros distintos: 1) síndrome de *dumping* precoce e 2) hipoglicemia pós-*bypass* gástrico, também referido historicamente como síndrome de *dumping* tardio.¹⁶ O primeiro é causado pela chegada de alimentos não digeridos ao intestino delgado com consequente transferência de fluidos do compartimento intravascular para o lúmen do intestino. Ocorre contração do volume intravascular e elevação do hematócrito com aumento da frequência cardíaca. A sintomatologia tem início poucos minutos até 1 hora após a refeição e consiste em dor abdominal, borborigmos, flatulência, náuseas, diarreia, assim como fadiga, desejo de se colocar em posição de decúbito, palpitações, *flushing*, transpiração e, raramente, síncope. Ocorre em cerca de 12% a 42% dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Por outro lado, a hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica está associada a sintomatologia entre uma a três horas após a refeição e tem início entre seis meses a três anos após a cirurgia.

Apesar de constituir uma situação clínica deveras incapacitante, a sua incidência é baixa. Dados de uma grande base de dados (*Bariatric Outcomes Longitudinal Database*), compreendendo 145 000 doentes, demonstraram uma incidência de hipoglicemia autorreferida após *bypass* gástrico de 0,1% na totalidade dos doentes e só de 0,02% nos doentes que não tomavam medicação antidiabética.¹⁷ Contudo, em outra revisão de 3082 doentes submetidos a *bypass* gástrico foi encontrada uma incidência de hipoglicemia de 0,36%.¹⁸ Mais de 95% dos relatos de hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica ocorre em doentes submetidos a *bypass* gástrico e apenas uma minoria (2%) ocorre após *sleeve* gástrico.¹⁹ Excepcionalmente, já foi descrito após colocação de banda gástrica. Também ocorre em doentes submetidos a *switch* duodenal porém, esta técnica cirúrgica não é atualmente a preferencial no tratamento da obesidade. É de notar que há grande variabilidade na metodologia de diagnóstico utilizada nas várias publicações disponíveis, nalguns casos baseando-se apenas em questionários de sintomatologia e noutros casos com provas específicas realizadas em meio controlado. Consoante a metodologia utilizada, e incluindo doentes assintomáticos, a hipoglicemia pós-prandial pode ocorrer em até 75%²⁰ dos doentes submetidos a *bypass* gástrico. É possível que alguns doentes desenvolvam perda da percepção dos sintomas de hipoglicemia.

A sintomatologia associada a um episódio de hipoglicemia num indivíduo submetido a cirurgia bariátrica é semelhante à relatada noutros casos de hipoglicemia e pode ser dividida em dois grandes grupos: 1) autonómicos/neurogénicos (por exemplo, diaforese, tremor, palpitações, sensação de fome, ansiedade) e 2) neuroglicopénicos (fadiga, confusão, lipotímia/síncope, convulsões, coma).²¹ Considera-se habitualmente que a sintomatologia neuroglicopénica tem maior valor preditivo positivo para a pre-

sença de hipoglicemia laboratorial.¹⁶

Há poucos dados disponíveis relativamente ao atingimento que a hipoglicemia pós-prandial tem na qualidade de vida. Numa análise recente,¹⁶ 7% dos doentes sofreram episódios com perda de autocontrolo (i.e. desorientação, alterações do discurso ou perda de consciência) e 5,4% dos doentes tiveram episódios que podem ser classificados como de hipoglicemia grave. Os doentes com sintomatologia altamente sugestiva de síndrome de *dumping* registavam efeitos adversos nas escalas de qualidade de vida, ansiedade e depressão, sem diferenças entre o *dumping* precoce e tardio. Dos doentes, 2,6% tinham história de contacto com profissionais de saúde por sintomatologia associada a hipoglicemia. Um estudo demonstrou aumento da mortalidade por acidentes de viação e suicídio em doentes submetidos a *bypass* gástrico.²²

Diagnóstico

O diagnóstico é, na maioria das vezes, desafiante e requer uma história clínica detalhada e elevado nível de suspeição clínica, com particular atenção para hábitos alimentares, sintomas sugestivos de hipoglicemia e sua relação temporal com as refeições. A suspeita de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico estabelece-se mediante a referência à sintomatologia descrita num indivíduo que tenha sido submetido a *bypass* gástrico há mais de um ano. Idealmente deve-se documentar a tríade de Whipple, que nestes doentes habitualmente ocorre no período pós-prandial tardio: 1) sintomas de hipoglicemia; 2) baixa concentração de glicose plasmática documentada em laboratório e 3) resolução dos sintomas com a administração de glicose / alimentação / resolução espontânea (5). Não há consenso relativamente ao limiar que define hipoglicemia neste período, com referência a valores entre os 45 mg/dL e os 60 mg/dL na literatura.^{23,24} Em casos que se apresentem com sintomatologia neuroglicopénica exclusivamente em jejum é necessário considerar o diagnóstico de insulínoma como mais provável. É apropriado rever cuidadosamente a história clínica, incluindo uso de fármacos de prescrição, e em particular a história de diabetes *mellitus* e o uso de fármacos antidiabéticos, achados ao exame objetivo e dados laboratoriais que possam apontar para outras etiologias. É necessário ter especial atenção à presença de outras doenças crónicas, deficiências hormonais ou doença oncológica.

Em suma, uma apresentação típica caracteriza-se por 1) início de quadro sintomático mais de um ano após a cirurgia, 2) níveis de glicose e insulina em jejum normais, 3) correlação da sintomatologia com hipoglicemia documentada laboratorialmente, na maior parte dos casos com resolução espontânea da hipoglicemia, 4) teste de provocação positivo.

No sentido de valorizar devidamente as queixas dos doentes, deve-se ter em consideração que se trata de um quadro com sintomatologia não específica, e que até 50% dos doentes submetidos a *bypass* gástrico apresentam algum tipo de redução da glicose no período pós-prandial, a maior parte dos quais sem referência a qualquer tipo de sintomas.²⁵ Apesar de importantes limitações, foram criadas escalas de sintomatologia que podem auxiliar na valorização apropriada das queixas e dos resultados laboratoriais. São de realçar o *Sigstad Dumping Score* e o *Dumping Severity Score*.²⁵

No que diz respeito a confirmação diagnóstica, a melhor estratégia não está devidamente validada. A sensibilidade e especificidade da prova de tolerância à glicose oral e da prova de refeição mista não são conhecidas. Considera-se que a utilização de monitorização da glicemia capilar não é suficientemente precisa.²⁴ Em alternativa, a utilização de monitorização contínua da glicose

intersticial (MCGI) pode ser uma medida sensível para o diagnóstico de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico, permitindo a ingestão das refeições típicas do doente, no seu meio habitual. Num estudo recente²⁶ o valor diagnóstico da MCGI dependeu da identificação do total de excursões glicémicas anómalas e não da ocorrência de episódios de hipoglicemia bioquímica *per se*. Poderá ser utilizado como rastreio de ambulatório para identificar doentes que necessitem de avaliação laboratorial mais extensiva. Qualquer das estratégias de diagnóstico carece de sensibilidade e especificidade e de validação adequada.

Do ponto de vista de interpretação, na sequência da ingestão de uma refeição rica em hidratos de carbono, estes doentes apresentam habitualmente hiperglicemia precoce (i.e. aos 30 minutos após a refeição), seguida de hipoglicemia e posteriormente recuperação espontânea.

Três documentos de consenso relativos à avaliação da hipoglicemia em adultos,^{23,24} um dos quais especificamente no contexto de cirurgia bariátrica, concordam na utilização preferencial da prova de refeição mista (PRM) como teste de provocação para documentação laboratorial da hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica, assim como sugerem que não seja utilizada a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) para esse fim. Esta preferência tem por base o risco elevado de um resultado falso positivo com a PTGO e considera-se que a refeição mista constitui um estímulo mais fisiológico para a secreção de insulina. Por outro lado, é possível que as mesmas limitações surjam com a prova de refeição mista líquida, dependendo da composição da refeição utilizada. Ao optar pela realização de uma prova de refeição mista, esta deverá ser realizada após jejum noturno e preferencialmente incluir alimentos que sejam reconhecidos pelo doente como tendo relação causal com os eventos.^{24,25,27} Alguns autores consideram que metade das calorias devem ser provenientes de alimentos líquidos e a restante metade de alimentos sólidos, com cerca de 50% a 60% proveniente de hidratos de carbono.^{27,28} É possível que haja vantagem de refeições com componente líquida e sólida apesar de alguns autores considerarem que as refeições mistas líquidas provocam um perfil glicémico pós-prandial semelhante à PTGO.²⁹ Porém, as recomendações da Endocrine Society²⁴ referem a possibilidade de uso de refeições líquidas de fórmula. A PRM envolve a colheita de sangue em períodos de 30 minutos durante cinco horas, para doseamento de nível de glicose, insulina, peptídeo C e pró-insulina. Considera-se que a hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica tem carácter hiperinsulinémico, pelo que a confirmação diagnóstica é feita com os critérios da Endocrine Society: peptídeo C > 0,6 ng/mL, insulina > 3 mcU/mL e pró-insulina > 5,0 pmol/L, apesar de glicose plasmática < 55 mg/dL. A presença de doença crónica invalida estes *cut offs*, particularmente na presença de insuficiência renal. É de considerar que, dada a semivida do peptídeo C em circulação, é possível encontrar valores superiores aos *cut offs* referidos durante uma hipoglicemia sujeita a supressão apropriada da produção e secreção de insulina. Obtendo-se hipoglicemia pode ser realizada prova de glucagon. Porém, é de notar que neste contexto ocorre frequentemente resolução espontânea da hipoglicemia.

Para exclusão de outras causas de hipoglicemia deve-se considerar o doseamento de secretagogos e anticorpos anti-insulina. Se houver suspeita clínica, principalmente com apresentação por hipoglicemia de jejum, deve-se proceder ao doseamento de cortisol, hormona de crescimento e função tiroideia, assim como considerar presença de outras doenças crónicas.

Em doentes com hipoglicemia hiperinsulinémica confirmada laboratorialmente, em jejum ou mais de cinco horas após a ingestão de refeições, deve-se proceder à realização de exame de imagem (tomografia computadorizada-TC, ressonância magnética-RM

ou ecografia transabdominal) para exclusão de insulinooma.²⁴ Há casos descritos de insulinooma com apresentação apenas por hipoglicemia pós-prandial. Mesmo que a imagem inicial seja negativa, num caso de elevada suspeita de insulinooma, pode-se proceder à realização de uma cintigrafia de receptores de somatostatina. Considera-se não apropriado o uso de ecografia endoscópica tendo em atenção que estes doentes têm alterações anatômicas do tubo digestivo. É de notar que nos casos de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico os exames imagiológicos são habitualmente negativos mas, se o quadro clínico o justificar, pode ser necessária a realização de cateterismo seletivo pancreático com injeção de cálcio,²³ particularmente no caso de decisão por terapêutica cirúrgica.

É possível que a utilização de tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com 18F-DOPA possa ter valor diagnóstico no contexto do estudo de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico.^{30,31} Um estudo recente demonstrou aumento difuso da captação do rádio-fármaco nos doentes com quadro sugestivo de hipoglicemia, permitindo distinguir de casos de insulinooma ou hiperplasia focal das células B. Não se objetivou correlação entre o valor de SUVmax e o nadir da glicose na PTGO.

Terapêutica Médica Nutricional

A terapêutica médica nutricional é fundamental para a prevenção e redução da frequência e gravidade dos eventos de hipoglicemia. As modificações nutricionais pretendem atenuar os picos de glicemia pós-prandial, reduzindo assim o estímulo para a secreção de insulina e subsequente risco de hipoglicemia. As refeições devem ser pequenas e várias ao longo do dia, ricas em fibras e proteínas e pobres em hidratos de carbono simples.^{18,32}

Apesar da grande variabilidade intra e interindividual, inter-diária nos picos de glicemia pós-prandial, tem sido sugerido que a restrição da ingestão de hidratos de carbono a 30 g ou menos às refeições e 15 g aos lanches reduz a frequência e gravidade das hipoglicemias.³²⁻³⁵ O tipo de hidrato de carbono afeta de modo diferente o risco de desenvolver hipoglicemia, com refeições compostas sobretudo por sacarose a associaram-se a eventos de hipoglicemia pós-prandial, enquanto que as refeições isocalóricas compostas com frutose associam-se a um pico glicémico mais baixo, menor secreção de insulina e a menor risco de hipoglicemia.³⁶ Assim, os hidratos de carbono com baixo índice glicémico, que são absorvidos mais lentamente, devem ser preferidos aos hidratos com índice glicémico elevado. Não obstante, as respostas individuais a cada alimento podem variar consideravelmente, pelo que, após o aconselhamento inicial, o plano nutricional deve ser ajustado de acordo com o perfil glicémico.

A ingestão de alimentos com gordura reduz o esvaziamento gástrico e a glicemia pós-prandial, pese embora, a magnitude deste efeito ser reduzida nos doentes submetidos a *bypass* gástrico devido à redução da bolsa gástrica. De facto, um estudo recente demonstrou que a ingestão de gordura ou proteínas antes de uma refeição mista associou-se a um aumento do tempo de trânsito intestinal, mas as excursões glicémicas não foram substancialmente afectadas.³⁷ No entanto, a ingestão de gorduras com benefício cardiovascular constitui uma fonte calórica alternativa à redução dos hidratos de carbono, sem aumentar de modo independente o risco de hipoglicemia.^{33,35} A ingestão proteica mínima, após a cirurgia bariátrica, deve ser de aproximadamente 60 g/dia e até 1,5 g/kg de peso ideal por dia ou 120 g/dia, conforme as fontes bibliográficas.^{5,38,39} A ingestão de quantidades mais elevadas, até 2,1 g/kg de peso ideal por dia devem ser individualizadas.^{5,38} O consumo excessivo de proteínas na forma líquida pode aumentar o risco de

hipoglicemia, através da estimulação da secreção de insulina, pelo que o seu consumo deve ser de aproximadamente 30 g/dia.^{35,37,38} Tal como as gorduras, as proteínas constituem uma fonte calórica alternativa à redução de hidratos de carbono e o consumo de 0,9 g/kg de peso e 2 g de gorduras por cada 3 g de hidratos de carbono resultam numa distribuição calórica de ~30% provenientes de hidratos de carbono, 45% - 50% provenientes de gordura e 20% - 25% provenientes de proteínas.³⁵ Não obstante, estas proporções são apenas uma referência e devem ser ajustadas ao peso e à resposta glicémica ao plano inicial.

Devem ser promovidas estratégias que atrasem a passagem dos nutrientes para o intestino, a absorção de glicose, a estimulação da secreção da insulina e o subsequente risco de hipoglicemia.⁴⁰ Assim, a ingestão de água ou bebidas hipocalóricas (não-carbonadas e sem cafeína) deve ser feita pelo menos 30 a 60 minutos antes ou depois da refeição e, por outro lado, as refeições devem ser realizadas lentamente, ao longo de 30 a 60 minutos, com ingestão de pequenas quantidades de alimentos que devem ser mastigados completamente.^{7,35}

Recomenda-se a ingestão de uma refeição ou lanche a cada 3-4 horas, respeitando os princípios acima referidos e evitando o consumo de cafeína e álcool.^{35,41} O consumo de micronutrientes e outras recomendações nutricionais, que vão além do âmbito do presente documento podem ser encontradas nas recomendações publicadas pelas várias sociedades internacionais.^{5,38,39,42}

Terapêutica Médica Farmacológica

Quando as medidas dietéticas não são suficientes para minimizar ou eliminar a ocorrência de hipoglicemias, existem várias opções medicamentosas às quais podemos recorrer. A evidência da sua eficácia decorre da descrição de casos isolados e de pequenas séries de doentes com hipoglicemia hiperinsulinémica pós-cirurgia bariátrica.²³

De seguida, faz-se breve referência a cada uma destas opções.

Inibidores da α -glucosidase

- Princípio ativo: acarbose
- Mecanismo de ação: atrasa a digestão e a absorção de hidratos de carbono, reduzindo o pico glicémico e a consequente resposta insulínica pós-prandial
- Dose: 100 a 300 mg/dia.²³ Sugerido iniciar com 25 mg/dia e aumentar gradualmente, 25 mg/semana.⁴³
- Efeitos laterais: flatulência, diarreia, dor abdominal. Ocorrem em ~20% dos doentes, levando frequentemente à descontinuação.⁴³

Inibidores dos canais de cálcio

- Princípio ativo: verapamilo,⁴³ nifedipina,^{22,43} diltiazem⁴⁴
- Mecanismo de ação: inibe a libertação de insulina^{43,45}
- Dose:
 - Verapamilo – 80 mg 2 vezes/dia⁴⁴
 - Nifedipina – 30 mg/dia²³
- Efeitos laterais: hipotensão, edema⁴⁶

Análogos da somatostatina de longa duração de acção

- Princípio ativo: ex. octreótido^{23,43,44}
- Mecanismo de ação: reduz níveis de GLP-1 e inibe a libertação de insulina^{43,47}
- Dose: 100 μ g, 2 vezes/dia⁴⁴
- Efeitos laterais: diarreia, dor abdominal, litíase biliar (menos frequentemente)

Agonista dos canais de potássio ATP-dependentes das células β

- Princípio ativo: diazóxido
- Mecanismo de ação: ativa os canais de potássio ATP-dependentes e diminui a abertura dos canais de cálcio, reduzindo a libertação de insulina⁴³
- Dose: 50 mg, 2 vezes/dia⁴⁴
- Efeitos laterais: retenção de líquidos (edemas), hipotensão, hirsutismo⁴³

Foi sugerida a introdução farmacológica sequencial, iniciando-se com acarbose, seguida de antagonistas dos canais de cálcio e ocreótidio ou diazóxido, ou ambos.⁴³

Os antagonistas dos recetores de GLP-1 mostraram ser eficazes e são uma classe promissora para o tratamento médico a longo prazo, embora ainda em contexto de investigação.²³

O tratamento farmacológico mostrou conseguir uma redução significativa dos episódios de hipoglicemia e da sua gravidade, especialmente nos casos ligeiros a moderados.⁴⁴ Os resultados são variáveis, mas o tratamento farmacológico deve ser tentado antes de se ponderar uma intervenção cirúrgica.²³ A monitorização contínua da glicose intersticial já foi proposta como adjuvante terapêutico neste contexto.⁴³

Terapêutica Cirúrgica

A maioria dos casos de hipoglicemias após cirurgia bariátrica respondem ao tratamento nutricional e/ou farmacológico. As opções cirúrgicas poderão ser consideradas nos casos mais graves, em que as intervenções anteriores falharam e os doentes continuam a ter sintomas neuroglicopénicos significativos. Obviamente que o tratamento cirúrgico tem várias implicações (risco anestésico, complicações cirúrgicas, reganho de peso corporal, agravamento de comorbilidades associadas à obesidade, entre outras) e a taxa de sucesso de tratamento das hipoglicemias não é garantida, sendo uma opção terapêutica de última linha.^{43,48} A abordagem destas situações deve ser multidisciplinar com nutricionistas, endocrinologistas e cirurgiões.

As opções cirúrgicas no sentido de tratar as hipoglicemias após *bypass* gástrico em Y de Roux incluem:

1. Colocação de tubo de gastrostomia no remanescente de estômago. A alimentação entérica através da gastrostomia proporciona picos menos acentuados de glicemia pós-prandial, níveis mais baixos de insulina, de GLP-1 e de GIP, em comparação com a alimentação oral.^{23,46,48,49} Esta é uma solução temporária, por vezes utilizada antes de uma cirurgia mais agressiva.¹⁹
2. Restrição da bolsa gástrica com anel ou banda ajustável.^{44,48}
3. Reversão do *bypass* gástrico para a “anatomia normal”, com ou sem conversão em gastrectomia vertical. Esta última técnica cirúrgica terá a vantagem de prevenir o reganho de peso, contudo o risco de complicações cirúrgicas e de refluxo gastroesofágico é maior.^{23,44,48,50}
4. Ressecção pancreática distal, subtotal ou total.⁴⁸ Esta é uma abordagem bastante agressiva, com grande morbidade associada e a sua eficácia no tratamento das hipoglicemias não é garantida.^{23,40} As ressecções mais extensas poderão ser mais eficazes, contudo estão associadas a maior risco de desenvolver diabetes *mellitus* e disfunção pancreática exócrina.⁴⁸ De acordo com alguns autores, identificar as áreas pancreáticas responsáveis pelo hiperinsulinismo, através de testes de estimulação com cálcio e cateterização arterial seletiva, poderá permitir a realização de ressecções menos extensas.⁴³

Segundo a revisão de Mala e colaboradores, os sintomas de hipoglicemia ficaram resolvidos em 9 dos 11 (82%) doentes submetidos a ressecção pancreática, 13 dos 17 (76%) doentes após reversão do *bypass* gástrico e 9 dos 11 (82%) doentes em que foi efetuada restrição da bolsa gástrica.⁴⁸ Na revisão realizada por van Beek e colaboradores em 2016, dos doentes reintervencionados cirurgicamente por hipoglicemias graves após *bypass* gástrico em Y de Roux, 24 % tinham sido submetidos a reversão do *bypass*, 9% a restrição da bolsa gástrica e 67% a ressecção pancreática.⁴⁰ Alguns doentes fizeram mais do que um procedimento.⁴⁰ Não há estudos que comparem a eficácia de uns procedimentos em relação aos outros, mas as ressecções pancreáticas parecem ser as que menos demonstraram eficácia no tratamento das hipoglicemias após *bypass* gástrico.⁴⁰

Nota: O documento foi promovido pela Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade com vista à uniformização e otimização dos cuidados clínicos associados à cirurgia bariátrica. Apesar do reforço do investimento para investigação nesta área, com cada vez mais evidência disponível, estão disponíveis poucos trabalhos de revisão ou normas de orientação. Com este trabalho pretende-se sumariar a evidência disponível e apresentar as linhas de orientação gerais para o diagnóstico e tratamento da hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

1. Limm SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet. [Acedido a 30.06.2018] Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Gaio V, Antunes L, Namorado S, Barreto M, Gil A, Kyslaya I, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *INSEF Research Group. Obes Res Clin Pract*. 2018;12:40-50. doi: 10.1016/j.orcp.2017.08.002.
4. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2014;351:2683-93. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
5. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19:337-2. doi: 10.4158/EP12437.GL.
6. Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1998;41:1180-6.
7. Gebhard B, Holst JJ, Biegelmayer C, Miholic J. Postprandial GLP-1, norepinephrine, and reactive hypoglycemia in dumping syndrome. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1915-23.
8. Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ. Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 1991; 36: 1361-70.

9. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 249-54.
10. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycemia after gastric bypass: the dark side of GLP-1. *Gastroenterology.* 2014; 146: 605-8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.038.
11. Rabiee A, Magruder JT, Salas-Carrillo R, Carlson O, Egan JM, Askin FB, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: Unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res.* 2011; 167:199-205. doi: 10.1016/j.jss.2010.09.047.
12. Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15:1879-88. doi: 10.1007/s11605-011-1585-8.
13. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011; 60: 2308-14. doi: 10.2337/db11-0203.
14. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2008-17. doi: 10.1210/jc.2013-2686.
15. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology.* 2014; 146:669-80. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
16. Emous M, Wolffenbuttel BHR, Totté E, van Beek AP. The short to mid-term symptom prevalence of Dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1489-500. doi: 10.1016/j.soard.2017.04.028.
17. Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ 3rd, Pories WJ, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014;24:1120-4. doi: 10.1007/s11695-014-1260-8.
18. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:492-9. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005.
19. Michaels A, Mehaffey JH, French WB, Schirmer BD, Kirby JL, Hallowell PT. Hypoglycemia following bariatric surgery: our 31-year-experience. *Obes Surg.* 2017 ;27:3118-23. doi: 10.1007/s11695-017-2734-2.
20. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmüller S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:564-75. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.003.
21. Kirby JL, O'Donnel K. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Pract Gastroenterol.* 2016;152:22-7.
22. Adams T, Gress R, Smith S, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-61.
23. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, Grover BT, Kim JJ. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:371-8. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.005.
24. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
25. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev.* 2015;16:843-56. doi: 10.1111/obr.12307.
26. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.* 2011;2011:869536. doi: 10.1155/2011/869536.
27. Guerci B, Kuhn JM, Larger E, Reznik Y ; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: When should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol.* 2013;74:168-73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002.
28. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000;26:3337-51.
29. Singh E, Vella A. Hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Diabetes Spectr.* 2012;25:217-21.
30. van Beek A, Heide L, van Ginkel B, Slart RH, van der Horst-Schrivers AN, Boellaard R, et al. Pancreatic uptake by 18F-FDOPA PET/CT in patients with hypoglycaemia after gastric bypass surgery compared with controls with or without carbidopa pretreatment. *Clin Nucl Med.* 2017;42:163-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001496.
31. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, et al. Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanine (17F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or B-Cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1237-44. doi: 10.1210/jc.2006-1479.
32. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, Bleumink G, Janssen I, de Boer H. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24:1850-5. doi: 10.1007/s11695-014-1319-6.
33. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:625-30. doi: 10.1089/dia.2010.0203.
34. van Meijeren J, Timmer I, Brandts H, Janssen I, Boer H. Evaluation of carbohydrate restriction as primary treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:404-10. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.004.
35. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, Patti ME. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:888-96. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.025.
36. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-gastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia: fructose is a carbohydrate which can be safely consumed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3097-102. doi: 10.1210/jc.2015-1283.
37. Nguyen NQ, Debreceni TL, Burgstad CM, Neo M, Bellon M, Wishart JM, et al. Effects of fat and protein preloads on pouch emptying, intestinal transit, glycaemia, gut hormones, glucose absorption, blood pressure and gastrointestinal symptoms after roux-en-y gastric bypass. *Obes Surg.* 2016;26:77-84. doi: 10.1007/s11695-015-1722-7.
38. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts.* 2017;10:597-632. doi: 10.1159/000481825.
39. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4823-43. doi: 10.1210/jc.2009-2128.
40. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18:68-85. doi: 10.1111/obr.12467.
41. Zaharieva DP, Riddell MC. Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38:813-22. doi: 10.1139/apnm-2012-0471.
42. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:727-41. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.018.
43. Millstein R, Lawler HM. Hypoglycemia after gastric bypass: An emerging complication. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:319-28. doi: 10.3949/ccjm.84a.16064.
44. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10:1-14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003.
45. Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. Pharmacological stimulation and inhibition of insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol.* 2010;159:669-77. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00588.x.
46. Kassem MA, Durda MA, Stoicea N, Cavus O, Sahin L, Rogers B. The impact of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus and the management of hypoglycemic events. *Front Endocrinol.* 2017;8:37. doi: 10.3389/fendo.2017.00037.
47. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:951-5. doi: 10.1530/EJE-11-1065.
48. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:1220-5. doi: 10.1016/j.soard.2014.01.010.
49. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1851-5. doi: 10.1210/jc.2009-1628.
50. Vilallonga R, van de Vrande S, Himpens J. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass into normal anatomy with or without sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2013;27:4640-8. doi: 10.1007/s00464-013-3087-0.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

National Consensus in the Use of the Flash Glucose Monitoring System in Portugal



Helena Cardoso^{a*}, Davide Carvalho^b, Estevão Pape^c, Francisco Carrilho^d, João Filipe Raposo^e, Miguel Melo^f, Ema Carvalho^g, Rui Duarte^h

^a Guest Associate Professor of the Medical School of Porto University, Director of the Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Porto Hospital and University Centre, Porto, Portugal.

^b President of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Associate Professor, Faculty of Medicina, Universidade do Porto, I3S Core Investigator, Director of Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal.

^c Coordinator of the Diabetes Mellitus Centre of Studies of the Portuguese Society of Internal Medicine, Service Director - Garcia da Orta Hospital, Internist and Diabetologist at Garcia da Orta Hospital, Almada, Portugal.

^d Former Director of the Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Coimbra University and Hospital Centre, Coimbra, Portugal.

^e Vice-President of the Portuguese Society of Diabetology, Guest Assistant Professor of Public Health of the Medical Sciences Faculty of the Universidade Nova de Lisboa, Clinical Director of the Portuguese Diabetes Association (APDP), Lisbon, Portugal.

^f Vice-President of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Guest Assistant Professor of the Medical School of Coimbra University, Endocrinologist at the Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Coimbra University and Hospital Centre, Coimbra, Portugal.

^g Nurse, Day Hospital of the Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, at the São João Hospital and University Centre, Porto, Portugal.

^h President of the Portuguese Society of Diabetology, Internist and Diabetologist of the Portuguese Diabetes Association (APDP), Lisbon, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-06-03

Accepted/Aceite: 2019-07-05

Online: 2019-09-30

Keywords:

Blood Glucose Self-Monitoring/methods;

Consensus;

Diabetes Mellitus, Type 1/blood;

Portugal;

Wearable Electronic Devices.

Palavras-chave:

Automonitorização da Glicemia/métodos;

Consenso;

Diabetes Mellitus Tipo 1/sangue;

Dispositivos Electrónicos Usáveis;

Portugal.

A B S T R A C T

Monitoring of glucose levels is essential in the management of diabetes, particularly in insulin therapy. The flash glucose monitoring system FreeStyle Libre® is an intermittent continuous monitoring system that adds a set of new data to the traditional blood glucose determinations and that, when properly used, can lead to better glucose control through more personalized and rigorous clinical advice, as well as greater involvement and responsibility of the patients in the management of their condition. The recommendations outlined here aim to guide and standardize clinical practice and communication with the patient, namely: 1) New parameters for glucose assessment 2) Reading and interpretation of the ambulatory glucose profile (AGP) and 3) Interpretation of trend arrows and therapeutic adjustments.

Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização Flash da Glicose em Portugal

R E S U M O

A monitorização dos níveis de glicose é essencial na gestão da diabetes, em particular em regimes terapêuticos com insulina. O sistema de monitorização flash da glicose FreeStyle Libre® é um sistema de monitorização contínua intermitente, que acrescenta um conjunto de novos dados às tradicionais determinações de glicose capilar e que, quando adequadamente utilizado, poderá conduzir a um melhor controlo da glicemia através de um aconselhamento clínico mais personalizado e rigoroso e de um maior envolvimento e responsabilização dos doentes. As recomendações aqui delineadas têm como objetivo orientar e uniformizar a prática clínica e a comunicação com o doente, nomeadamente no que diz respeito a: 1) Novos parâmetros de avaliação da glicose 2) Leitura e interpretação do perfil ambulatorio de glicose (AGP) e 3) Interpretação das setas de tendência e ajustes terapêuticos.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: helenacardoso@icbas.up.pt (Maria Helena Cardoso)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto.

Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Portugal

<https://doi.org/10.26497/na190022>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterised by the presence of hyperglycaemia, which in turn leads to the development of macro- and microvascular complications. The treatment of DM includes different options - pharmaceutical and non-pharmaceutical - that aim to normalise blood glucose levels with the goal of not only preventing long-term vascular complications, but also to avoid the acute problems of day-to-day hyperglycaemia or hypoglycaemia. One approach to management, namely insulin therapy, requires knowledge of daily blood sugar levels to ensure that correct doses of insulin are administered. In the last 50 years, technologies have been introduced that allow us to easily assess blood-sugar levels and make appropriate adjustments to therapy.¹

Landmark clinical trials, including the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Diabetes Control and Complications (DCCT) Trial and Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Trial, have shown that elevated glycated haemoglobin (HbA1c) levels are predictive for the risk of future complications.²⁻⁴ However, since HbA1c reflects the average plasma glucose concentration over the previous 3 months, it cannot supply any information on day-to-day glycaemic stability, the variability of blood glucose over time, the risk, number and severity of episodes of hypoglycaemia, or the existence of periods of postprandial hyperglycaemia. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) can, if done regularly, provide part of this information; however, many people with diabetes find SMBG to be inconvenient and painful and do not monitor their levels regularly. Additionally, the information collected regarding control, glycaemic stability and the number and frequency of episodes of hypoglycaemia is often incomplete. In this context, tools that allow for the monitoring of glucose in the interstitial fluid - continuous glucose monitoring (CGM) - are invaluable for people with diabetes, both in terms of glucose control as well as comfort and quality of life.

The introduction of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system (Abbott Diabetes Care Ltd), and its subsequent reimbursement by the National Health Service in Portugal, provides another option for interstitial glucose monitoring. Extending the use of this new technology will build on the knowledge gained from traditional SMBG readings, especially with regard to variation in glucose profiles, as well as creating benefits for glucose control based on the increased functionality of the device, such as trend arrows.

This publication summarises the recommendations of a panel of Portuguese experts on the use of the FreeStyle Libre system, and is intended to contribute to the standardisation of clinical practice and communication with the patient. The panel included members of three different societies (the Portuguese Society of Diabetology [SPD], the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism [SPEDM] and the Portuguese Society of Internal Medicine [SPMI]) and consisted of seven doctors and one diabetes specialist nurse, who as a patient with type 1 diabetes mellitus (T1DM) provided the patients perspective. The panel convened during the first semester of 2018 to review the literature and discuss and formulate recommendations for the use of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system with particular focus on: 1) the parameters used in the monitoring of glucose levels; 2) reading and interpretation of the ambulatory glucose profile (AGP); 3) use of trend arrows for guiding therapeutic adjustments.

The FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System

The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system is an intermittent continuous glucose monitoring system that can be used

as a substitute for SMBG in the self-management of DM; it is indicated for measuring glucose levels in the interstitial fluid of people with DM aged over 4 years, including pregnant women. A sensor the size and shape of a small coin is applied to the posterior arm, which allows a small filament to measure interstitial glucose in the subcutaneous tissue. Each sensor remains active for a period of up to 14 days. A reader is used to scan the sensor to obtain instant information about current glucose levels, as well as the history of glucose readings over the previous eight hours. The reader also displays a trend arrow which indicates the direction and predicted rate of change in short-term glucose levels.⁵

The FreeStyle Libre system comes factory calibrated and does not require manual calibration with finger sticks to measure interstitial glucose levels. The AGP report generated by the FreeStyle Libre software complies with the recently published international consensus where it is recommended as a standard for visualisation of CGM to aid the clinical decision-making process for individuals with T1DM and Type 2 DM (T2DM).⁶ The AGP can be used both by health professionals and by people with diabetes or their carer to allow interpretation of results and facilitate dialogue and treatment review.

The IMPACT clinical trial in individuals with T1DM demonstrated a significant reduction of 38% ($p < 0.0001$) in the mean time in hypoglycaemia (<70 mg/dL) in participants who used the FreeStyle Libre system in comparison with those who used SMBG.⁷ This reduction was almost immediate, indicating a speedy adoption of the system, and was achieved without compromising HbA1c values. The participants who used the FreeStyle Libre system spent more time in the recommended target glucose range (70–180 mg/dL) than those who used SMBG [15.8 (2.9) vs 14.6 (2.9)] hours, $p = 0.0006$. The improvements observed - with respect to both hypoglycaemia and the time spent in the target range - were sustained throughout the six months of the trial. A subgroup analysis of individuals according to treatment modality, CSII or MDI, revealed similar results, confirming the clinical benefit of this system in both groups of individuals.⁸ Patients monitored their glucose levels using the flash glucose monitoring system more frequently compared to SMBG users (15.1 readings/day vs 5.6 checks/day). Patient satisfaction was also significantly higher in those using the flash system, compared to those using SMBG (adjusted between-group difference -0.24 [SE: 0.049]; $p < 0.0001$). No severe adverse events relating to the device were reported.⁷

The results of the IMPACT trial were consistent with those observed in the REPLACE trial, which involved people with T2DM on MDI. A significant reduction of 43% of time spent in hypoglycaemia (<70 mg/dL) was observed in users of FreeStyle Libre compared to the SMBG control group ($p = 0.0006$), a reduction that was achieved without a concomitant increase in HbA_{1c} levels.⁹ Access to their glycaemic profiles enabled users of the FreeStyle Libre system to achieve rapid improvements, which were maintained during a six-month extension of the trial. After 12 months, the time spent in hypoglycaemia (<70 mg/dL) was reduced by 50% ($p = 0.0002$), with no reported device-related severe adverse events.¹⁰

These results were confirmed, in a real-world context, using data collected from more than 50 000 users of the FreeStyle Libre device. Individuals were shown to scan their device an average of 16.3 times a day, and that higher rates of scanning were significantly associated with lower levels of estimated HbA_{1c}, less time spent in hypoglycaemia/hyperglycaemia and more time spent in the target glucose range.¹¹ It should be emphasised this

data showed that estimated HbA1c gradually decreases from 8.0% to 6.7% as the frequency of glucose readings increases from the lowest to the most frequent scanning groups (from 4.4 to 48.1 readings/day respectively; $p < 0.001$).¹¹ These results were subsequently confirmed by a wider analysis, which included over 237 000 users and more than 1.5 million sensors.^{12,13} Favourable results have also been demonstrated for use in pregnant women¹⁴ and paediatric patients.¹⁵

Monitoring of Glucose Levels: Beyond HbA1c to New Parameters

HbA1c levels are the established reference marker in the assessment of glycaemic control of DM. However, it is difficult to tailor this single measurement to the needs of each individual and additional parameters should be included to better reflect the dynamic nature of glycaemia. These include: the time spent in the target range; average glucose levels; the definition of and time spent in hypoglycaemia and hyperglycaemia; and various indices of glycaemic variability. This variability in glucose levels has been shown to increase reactive oxygen species and endothelial dysfunction, which are key components in the pathogenesis of diabetes complications.¹⁶ Clinical studies have shown that this variability is associated with increases in the risk of micro- and macrovascular complications in individuals with T1DM and T2DM, to a greater extent than general exposure to glucose.¹⁷⁻¹⁹ However, although the importance of glycaemic variability is well established in the literature, the same cannot be said of the definition of the parameters used to measure it. In fact, glycaemic variability is a complex measurement, characterised by a certain amplitude, duration and frequency. In a consensus published in December 2017, specialists recommended that glycaemic variability be preferably assessed by the coefficient of variation (CV) or standard deviation (SD) of mean glucose levels, and that it should be taken into account in the general glycaemic profile chart. A CV of 36% or above is associated with unstable glucose levels.⁶

Panel Recommendations

With regard to the parameters used in the monitoring of glucose, the panel formulated the following recommendations:

- According to publications by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), the American College of Endocrinology (ACE), and the Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD), a glucose evaluation report should provide the following data: average glucose levels, estimated HbA1c levels, proportion of time spent in different glucose concentration ranges, exposure to hypoglycaemia (time and number of episodes of minimum duration of 15 minutes), CV and/or SD.^{6,20}

Recently eA1c is being replaced by the new term glucose management indicator (GMI) to reflect the fact that it is a measure derived from glucose values and can provide an indication of the current state of a person's glucose management but not always match closely a corresponding laboratory measured A1C.³⁸

The limits of the target ranges of glucose concentration should be adjustable according to the needs of each patient; one option would be to define hyperglycaemia as values above 180 mg/dL, hypoglycaemia as levels below 70 mg/dL, clinically significant hypoglycaemia as levels below 54 mg/dL, and the recommended target range as 70-180 mg/dL.

- Glycaemic variability is a complementary parameter to HbA1c levels in the monitoring of people with diabetes.

- The software associated with CGM systems, such as the FreeStyle Libre system, should provide a direct measurement of glycaemic variability that is easily interpretable by patients and health professionals.

Reading and Interpretation of the Ambulatory Glucose Profile

The standardisation of the approach to monitoring glucose levels is critical in the management of people with diabetes and may result in a better level of control for each individual. The introduction of CGM systems has further emphasised this need, as the information provided by these systems can be complex and hard to interpret. Mazze et al and the International Diabetes Center have developed an approach called the ambulatory glucose profile (AGP) which, in a visually clear and statistically detailed way, shows exposure to glucose, its variability, and the time in the target range, based on the data collected through SMBG or CGM over a specific period of time.^{21,22} International consensus recommendations have called for the use of the AGP as a standard report for analysing glucose data.⁶

An AGP report consists of three different parts: a summary of the descriptive statistics (which includes glucose exposure and variability, percentage of values in the target range as well as percentage of values below/far below and above/far above target, and the average number of readings per day during the period of data analysis); a graphic visualisation of a 'standard-day', in which all the collected data for a defined period is condensed and presented as if it had occurred in a single period of 24 hours. The AGP is constituted by a median line and by the curves corresponding to the 25th-75th percentiles, also termed the interquartile range (IQR) and the 10th-90th percentiles, also termed the interdecile range (IDR); as well as a summary of the glucose variation in each 'standard day' (which allows verification of the variability from day to day).^{23,24} The graphic representation of readings across a standard day is of unquestionable value, as it allows for the identification of patterns in glucose variation and problem areas where intervention may be possible. The median line shows the usual exposure to glucose, while the amplitude of areas determined by the percentile curves indicates glucose variability: the width of the 25th-75th percentile band around the median line indicates the "usual" variability, while the width of the 10th-90th percentile band indicates "occasional" variability.²⁵ Periods where the risk of hypoglycaemia is high or worse than usual correspond to the times when the 10th percentile line approaches or surpasses the minimum glucose concentration limit considered to define these episodes (usually 70 mg/dL).

In addition to the AGP report, the software associated with the Freestyle Libre system also has an additional information chart (Fig. 1). This divides the glucose variation in the AGP into four periods and indicates, for each of them: the probability of the patient entering hypoglycaemia; the proximity of the median to the therapeutic goal, and; the amplitude of the variability below the median. This indication is given through an intuitive colour code (green, yellow, red) and helps to identify trends and risk of hypoglycaemia and hyperglycaemia, as well as situations in which the administration of a corrective insulin bolus to address an elevated glucose may result in a higher risk of hypoglycaemia.²⁶

The use of the AGP for analysing data may improve glycaemic control by providing information in a systematic and intuitive way that allows for the identification of daily patterns of hypoglycaemia and/or hyperglycaemia. It is an important tool that can support the clinical decision process and facilitate doctor-patient communica-

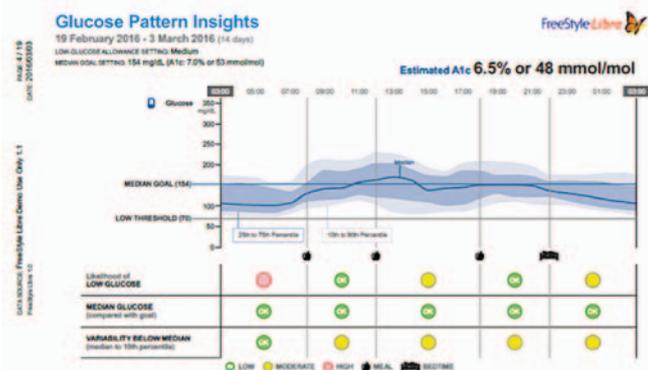


Figure 1. Example of an AGP as supplied by the Freestyle Libre device (Abbott), including the additional table that describes, for each period of the day, the probability of the individual incurring hypoglycaemia, the closeness of the median to the therapeutic goal, and the extent of the variability below the median [reproduced with permission].

tion, allowing the latter to visualise the effects of their behaviour and the therapeutic adherence to glucose control measures and, consequentially, a greater understanding of their diabetes treatment. International recognition of AGP has been accompanied by published recommendations which aim to guide the systematic analysis of AGP in the context of daily clinical practice. These recommendations usually take the form of an algorithm, which focuses essentially on three key steps: 1) analysing the quality of the collected data; 2) analysing the probability of hypoglycaemic periods; and 3) dividing the day into four parts for detailed analysis and discussion of each of them with the patient.^{6,25–27}

Panel Recommendations

The panel agrees that the analysis of the AGP report should focus on the following points: 1) quality of the data; 2) the target glucose range; 3) episodes of hypoglycaemia; 4) glucose variability; 5) the median curve and identification of glucose patterns; and 6) overall analysis of the exposure to glucose. In addition, the panel made the following specific recommendations for some of the points listed, namely:

• *Analysis of the quality of the data*

- In agreement with other consensus statements, the panel recommends that 14 days' worth of data with 70% or more of sensor data captured should provide an adequate quantity of information to interpret an AGP report. It is possible to make informative readings with fewer days; however, it should be kept in mind that overlapping days with very distinct patterns may dilute certain glycaemic trends and impair their correct visualisation.
- The days analysed in an AGP report should reflect the typical therapeutic daily routine, holidays, days with different work schedules, or periods of transition between different insulin schemes may influence the profile and, if needed, should be evaluated separately to determine patterns associated to these specific periods.
- It is important to note that the data collected by the sensor in the first hours of use may have a greater associated error due to insertion-site factors.

• *Determining the target range and associated time period*

- The standard target range is 70–180 mg/dL (or 70–140 mg/dL for pregnant women); however, this range should be tailored to the needs of each individual. The AACE recommends that

postprandial values can vary up to 140 mg/dL, while the American Diabetes Association (ADA) accepts variations up to 180 mg/dL. Thus, different values may be accepted according to the specific recommendations adopted.

- The time spent in the target range should be maximised, with a value above 70% being considered good; as with the target range limits, the objectives in terms of time spent in the target range may be adjusted to the requirements of each individual and other metrics such as mean glucose < 154 mg/dL or time in hypoglycaemia < 3% - 5% can also be considered as primary objectives, more easily attainable.

• *Analysis of hypoglycaemia episodes*

- The analysis of episodes of hypoglycaemia is particularly important, given the impact that these episodes have on the patient's health and quality of life, and as such should be priority when analysing the AGP reports. The analysis of these episodes should keep in mind their frequency and severity.
- Patients should be advised to confirm CGM glucose with capillary blood glucose in case of hypoglycaemia and to take into account that the accuracy of CGM systems is reported to be lower in hypoglycaemic range, potentially overestimating hypoglycaemia.

• *Analysis of glucose variability*

- The analysis of glucose variability should keep in mind the lifestyle of the patient. It is known that poor adherence to medication or lifestyles with variable routines (for example, individuals who work in shifts) can widen the amplitude of the IQR and IDR and complicate the process of counselling. In cases of individuals with very wide glucose variability, analysis of the daily glucose variation graphs may provide additional insights.

• *Analysis of the median curve and recognition of patterns*

- The median curve should be carefully analysed to identify patterns (for example, glucose spikes or characteristic curves between meals or in the nocturnal period); this information should be used for therapeutic reassessment and readjustment.

Interpretation of Trend Arrows and Therapeutic Adjustments

In general, adjustment of insulin doses is made after considering the following data: glucose levels, glucose target value, carbohydrate ingestion, and insulin calculation parameters (insulin/carbohydrate ratio and sensitivity factor). Traditionally, the glucose values used to trigger dose adjustment are obtained from SMBG, thus corresponding to a unique one-off value. However, the development of CGM systems has allowed the contextualisation of that value through the information present in the glucose variation profile and the trend arrows. The latter indicates the direction and speed of the change in glucose levels, taking into account the data collected in the most-recent 15 to 30 minutes before a measurement. This information has the potential to change the paradigm of therapeutic insulin adjustment, which can stop being based on a static measurement with no additional context and start being based on a forecast of glucose levels. However, to date no randomised clinical trials have been performed to determine the best way to incorporate information from trend arrows. Data has shown that trend arrows allow us to predict with accuracy what will happen in the next four hours, which has the potential to support assessment of safe glucose levels associated with driving.²⁸ The first postprandial hours and after insulin administration seem to be the moment where there may be less precision.²⁹ The precision of the two different systems – Dexcom G5 and FreeStyle

Libre - seem to be similar.³⁰ The recommendations that existed until now, briefly discussed below, are essentially based on the experience of experts, of people with diabetes, and on the few available clinical studies.³¹⁻³⁵

There are two types of recommendations for insulin dose adjustments based on trend arrows: the first recommendation is based on a percentage correction to the usual insulin doses, while the second takes into account the 'predicted' glucose value at the end of a set period of time. The first recommendation is derived from research by the Diabetes Research in Children Network (DirecNet): in this, the usual insulin dose should be increased at an increment of 10% or 20% when a fast or very fast (respectively) increase in glucose level is observed; conversely, a reduction of 10% or 20% should be applied to the inverse situation.³¹ The second recommendation, which adjusts the insulin according to the 'predicted' glucose level, is supported by evidence from several studies.³²⁻³⁵ These publications all recommend using an expected glucose level 30 to 45 minutes after the time of reading as the

basis for the insulin adjustment. The difference between them is in the way that this value is used to define the insulin adjustment. Pettus and Edelman suggest that the predicted glucose level be directly incorporated into the calculation of the dose, using the usual correction factor. The other authors present a simplified approach in which, through the use of averages and taking into account different ranges of insulin sensitivity, a value in insulin units is obtained which should be added or subtracted to the usual dose, depending on the direction of the trend arrows.³²⁻³⁵

It is worth noting that, despite the lack of data supporting these recommendations, people with diabetes actively use the information that is provided to them by the trend arrows for adjusting the therapeutic doses of insulin. A survey conducted in 2013 - before the publication of all the recommendations except those of DirecNet - showed that the majority of individuals, regardless of the type of diabetes or form of insulin therapy (MDI or CSII), used the trend arrows to adjust the insulin dose.^{36,37} Interestingly, and though there were differences between individuals with T1DM or T2DM, in both

Table 1. Proposed therapeutic steps for users in response to glucose readings and trend arrows displayed on the FreeStyle Libre system (Abbott) when in a pre-prandial state (before insulin is administered).

PRE-PRANDIAL TREND ARROWS WITHOUT ACTIVE INSULIN ¹					
WHENEVER AN ARROW IS RISING OR FALLING, THE REASON FOR THE OBSERVED CHANGE SHOULD ALWAYS BE SOUGHT ^{2,3}					
GLUCOSE LEVELS (mg/dL) (the glucose values indicated should be personalized)	↓	↘	→	↗	↑
	Rapidly falling glucose (> 2 mg/dL/min)	Falling glucose (between 1 and 2 mg/dL/min)	Stable glucose (changing <1 mg/dL/min)	Rising glucose (between 1 and 2 mg/dL/min)	Rapidly rising glucose (> 2 mg/dL/min)
	Fall >60 mg/dL after 30 min	Fall 30–60 mg/dL after 30 min	Change <30 mg/dL after 30 min	Rise 30–60 mg/dL after 30 min	Rise >60 mg/dL after 30 min
GLUCOSE >180 mg/dL	Do not administer a correction bolus	Do not administer a correction bolus	Take a correction bolus	Take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow and aiming for the target glucose ³	Take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow and aiming for the target glucose ³
THERAPEUTIC TARGET 70–180 mg/dL	Scan glucose after 30 min ²	Scan glucose after 30 min ²	Repeat reading after 30–60 min	Repeat reading after 15 min. If the trend continues, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow and aiming for the target glucose ³	Repeat reading after 15 min. If the trend continues, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow and aiming for the target glucose ³
LOW GLUCOSE <70 mg/dL	Have a meal with 30 g of CH without additional insulin if glucose <130 mg/dL ⁴	Have a meal with 15 g of CH without additional insulin if glucose is <130 mg/dL ⁴	Perform a fingerprick test	Perform a fingerprick test	Perform a fingerprick test
	Monitor glucose for 30 min ²	Monitor glucose for 30 min ²	Ingest 15 g of glucose if blood glucose <54 mg/dL	This situation will only occur following treatment of an earlier hypoglycaemia, so you should not ingest glucose and should monitor glucose for 30 min	This situation will only occur following treatment of an earlier hypoglycemia, so you should not ingest glucose and should monitor glucose for 30 min
	Perform a fingerprick test	Perform a fingerprick test	If >54 mg/dL, ingest 10 g of CH		
	Ingest 15 g of glucose if blood glucose <70 mg/dL	Ingest 15 g of glucose if blood glucose <70 mg/dL	Monitor glucose for 30 min		
	Monitor glucose for 30 min ²	Monitor glucose for 30 min ²	Repeat process after 20 min if the situation persists with the down arrow		
	Repeat process after 20 min if the situation persists with the down arrow	Repeat process after 20 min if the situation persists with the down arrow			

Risk in glycaemic control + ++ +++ 0

CH – Carbohydrates

1. When a trend arrow is not horizontal, and glucose is above 70 mg/dL, do not take action without repeating the reading twice with a 5 minutes interval. Adjust your approach according to the results.

2. Investigate the reason for the fall in glucose: Aerobic exercise? Is there still active insulin?

3. Investigate the reason for the rise in glucose: Insufficient or no insulin cover for a meal? Earlier meal rich in proteins and/or fats? Anaerobic exercise? Intensely stressful situation? The aim of this moment of reflection is to avoid repeating the situation.

4. If you are going to have a meal, subtract the 30 or 15 g of carbohydrates (depending on the case) in the calculation of mealtime insulin.

Table 2. Proposed therapeutic steps for users in response to glucose readings and trend arrows displayed on the FreeStyle Libre system (Abbott) when in a postprandial state, following the administration of bolus insulin.

POST-PRANDIAL TREND ARROWS WITH ACTIVE INSULIN ¹					
WHENEVER AN ARROW IS RISING OR FALLING, THE REASON FOR THE VARIATION SHOULD ALWAYS BE SOUGHT ^{2,3}					
GLUCOSE LEVELS (mg/dL) (the glucose values indicated should be personalized)	↓	↘	→	↗	↑
	Rapidly falling glucose (> 2 mg/dL/min)	Falling glucose (between 1 and 2 mg/dL/min)	Stable glucose (changing <1 mg/dL/min)	Rising glucose (between 1 and 2 mg/dL/min)	Rapidly rising glucose (> 2 mg/dL/min)
	Fall >60 mg/dL after 30 min	Fall 30–60 mg/dL after 30 min	Change <30 mg/dL after 30 min	Rise 30–60 mg/dL after 30 min	Rise >60 mg/dL after 30 min
GLUCOSE >180 mg/dL	Scan again after 30 min ²		Take a correction bolus if more than 2 hours have passed since the last insulin bolus, not including the active insulin If less than 2 hours have passed, do not take a corrective bolus Monitor glucose. If necessary, take a correction bolus when more than 2 hours have passed since the last insulin bolus	If more than 2 hours have passed since the mealtime insulin bolus, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow, not including the active insulin and aiming for the target glucose If less than 2 hours have passed, do not take a correction bolus Monitor glucose and, if necessary, take a correction bolus when more than 2 hours have passed since the last insulin bolus	If more than 2 hours have passed since the mealtime insulin bolus, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow, not including the active insulin and aiming for the target glucose If less than 2 hours have passed, do not take a correction bolus Monitor glucose and, if necessary, take a correction bolus when more than 2 hours have passed since the last insulin bolus
THERAPEUTIC TARGET 70–180 mg/dL	Have a meal with 30 g of CH without insulin if glucose is <130mg/dL ⁴ Monitor glucose for 30 min ² Repeat the procedure if necessary ²	Have a meal with 15 g of CH without insulin if glucose is <130 mg/dL ⁴ Monitor glucose for 30 min ² Repeat the procedure if necessary ²	Scan again at 30 min (you still have active insulin)	Repeat reading after 15 min. If the trend persists and more than 2 hours have passed since the last insulin bolus, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow, not including the active insulin and aiming for the target glucose ³	Repeat reading after 15 min. If the trend persists and more than 2 hours have passed since the last insulin bolus, take a correction bolus based on the glucose value predicted by the arrow, not including the active insulin and aiming for the target glucose ³
LOW GLUCOSE <70 mg/dL	Perform a fingerprick test Ingestion of 15 g of glucose if blood glucose <70 mg/dL Monitor glucose for 30 min ² Repeat process after 20 min if the situation persists with the down arrow When the glucose reaches 70 mg/dL, cover the active insulin with slow-absorption CH	Perform a fingerprick test Ingestion of 15g of glucose if blood glucose <70 mg/dL Monitor glucose for 30 min ² Repeat process after 20 min if the situation persists with the down arrow When the glucose reaches 70 mg/dL, cover the active insulin with slow-absorption CH	Perform a fingerprick test Ingest 15 g of glucose if blood glucose <54 mg/dL. If >54 mg/dL, ingest 10 g of CH Monitor glucose for 30 min When the glucose reaches 70 mg/dL, cover the active insulin with slow-absorption CH	Perform a fingerprick test Do not take glucose Monitor glucose for 60 min, with readings every 20 min Glucose is rising as a result of the approach taken, correction of hypoglycemia or dietary intake	Perform a fingerprick test Do not take glucose Monitor glucose for 60 min, with readings every 20 min Glucose is rising as a result of the approach taken, correction of hypoglycemia or dietary intake

Risk in glycaemic control **+** **++** **+++** **0**

CH – Carbohydrates

1. When a trend arrow is not horizontal, and glucose is above 70 mg/dL, do not take action without repeating the reading twice with a 5 minutes interval. Adjust your approach according to the results.

2. Investigate the reason for the fall in glucose: Aerobic exercise? Is there still active insulin?

3. Investigate the reason for the rise in glucose: Did you have a mealtime bolus? Did you adequately cover the CHs ingested? Did you take insulin 20 min before the meal? The aim of this moment of reflection is to avoid repeating the situation.

4. If you are going to have a meal, subtract the 30 or 15 g of carbohydrates (depending on the case) in the calculation of mealtime insulin.

cases the adjustments used were greater than the conservative approach recommended in the DirecNet guidelines.^{36,37}

Panel Recommendations

The panel considered that, given the absence of randomised clinical trials, there is no robust evidence that allows the formulation of a series of recommendations to be defined in this context.

Nonetheless, taking into account that: 1) because people with diabetes effectively use the information given by the trend arrows to adjust their insulin dose, there is a need for consensus on the matter in order to standardise clinical counselling; and 2), the trend arrows are an undeniable benefit of CGM systems that could, if properly used, improve the glycaemic control in people with diabetes; the panel has proposed a guide to therapeutic adjustment based on the interpretation of the trend arrows of the Freestyle Libre system and on the recommendations of Pettus and Edelman.³² It was decided that the level of glucose forecast 30 minutes after a reading (the average time for a rapid-acting insulin to start working) and applying the usual correction factor for each patient is a valid approach for using the trend arrows to calculate the correction bolus. It is important to stress that this proposal aims to generate initial guidelines. We recognise that these will be subject to alterations and revisions in line with the scientific evidence generated in the short and medium term by the ongoing accumulation of clinical data on this subject.

The panel also considered that: 1) the therapeutic adjustments will need to be tailored to the individual needs of each patient, their respective therapeutic target and the reason for adjustment (for example, the influence of meals and physical exercise); 2) therapeutic adjustment is a learning process for which clinical counselling is an important starting point: people wish to be and should be informed about the best way to manage their condition. It should be emphasised, however, that this is a continuous process, requires considerable education, and the results may not be immediate; 3) CGM enables verification of glucose levels following correction by repeat scanning, which is important to confirm if the effects are those expected and to reduce errors associated with any possible trend error inaccuracy; 4) taking into account the level of complexity of the calculations involved, patients should be informed that bolus calculators are essential tools to facilitate adjustment of the dose of insulin using the trend arrows and to avoid exposure to increase risk of hypoglycaemia by inappropriate correction of post prandial excursions; 5) patients should be warned of the danger of insulin stacking, so that any insulin still active in the body should be systematically subtracted from the new insulin bolus to be administered (for this purpose, and when properly scheduled, the computer programs available with insulin pumps and glucometers are a great help in calculating the most appropriate doses of insulin); and 6) trend arrow information becomes particularly relevant during low-glucose and evening periods to prevent hypoglycaemia.

Taking into account the above points, and in order to illustrate how the information obtained through the trend arrows should be incorporated into the therapy of the person with DM, [Tables 1 and 2](#) give guidelines on the measures to be taken before the different combinations of glucose values/trend arrows in the pre- or post-prandial periods (respectively).

Conclusion

The use of CGM systems, particularly the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system, can lead to better glucose control in people with T1DM or T2DM who use insulin-based therapy,

through more personalised and rigorous clinical advice, as well as greater involvement and responsibility in the management of their condition. These systems incorporate the use of new parameters for the evaluation of glucose control – namely the ability to analyse several days' worth of glucose data, the detection of patterns of variation in glucose, and the use of trend arrows for adjusting insulin doses - as a complement to HbA1c levels. However, any new tool entails a learning curve. These recommendations aim to standardise clinical practice and communication with the patient in order to maximise the available data. Finally, the panel highlighted: the importance of evaluating the variability of glucose; the need to adapt therapeutic objectives to the specifics of each patient (specifically in terms of the limits of the target range and the time spent in this range); the importance of hypoglycaemia episodes and of recognising the patterns in the analysis of AGP and subsequent therapeutic adjustments; and the recognition of the potential of trend arrows and the need for more studies to validate the approaches proposed.

Acknowledgements:

The writing of the manuscript had editorial support from W4Research through the medical writer Catarina L. Santos (PhD), which was sponsored by Abbott. Abbott did not influence the content of the publication.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: David Carvalho recebeu honorários de formador da Abbott e pertence ao Conselho Consultivo. Miguel Melo recebeu honorários de formador da Abbott. Os outros autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: David Carvalho: Advisory Board and Fees for Abbott lectures, Fees for DEXCOM lectures. Miguel Melo: Fees for Abbott lecture. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

1. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69:83–93.
2. Stratton IM, Adler AI, Nei HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–12. doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
3. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JC, et al. Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality. *JAMA.* 2015;313:45–53. doi: 10.1001/jama.2014.16107.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of

- long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
5. Abbott. Freestyle Libre User Manual. Chicago: Abbot; 2016.
 6. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40:1631–40. doi: 10.2337/dc17-1600.
 7. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2254–63. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
 8. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2018;61:539–50. doi: 10.1007/s00125-017-4527-5.
 9. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2017;8:55–73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
 10. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:573–86. doi: 10.1007/s13300-017-0255-6.
 11. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;137:37–46. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
 12. Pryor H, Budiman ES, Xu Y. Real-world patterns of daytime and nocturnal hypoglycemia during flash continuous glucose monitoring. *diabetes.* 2018;67(Suppl 1):70-LB.
 13. Jangam S, Xu Y, Hayter G, Dunn T. Glucose variability and flash glucose monitoring in the real world. *Diabetes.* 2018;67(Suppl 1):71-LB.
 14. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:180–8. doi: 10.1089/dia.2017.0386.
 15. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child.* 2017;102:543–9. doi: 10.1136/archdischild-2016-311530.
 16. Ceriello A, Ihnat MA. “Glycaemic variability”: A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med.* 2010;27:862–7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02967.x.
 17. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycaemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2015;38:2354–69. doi: 10.2337/dc15-1188.
 18. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycaemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:273–84. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.007.
 19. Suh S, Kim JH. Glycaemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J.* 2015;39:273–82. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.
 20. Fonseca V, Grunberger G. Standard glucose reporting: follow-up to the February 2016 AACE CGM consensus conference. *Endocr Pract.* 2017;23:629–32.
 21. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:149–59. doi: 10.1089/dia.2007.0293.
 22. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care.* 1987;10:111–7.
 23. Kruger DF. The Utility and Interpretation of Ambulatory Glucose Profiles. *Clin Rev.* 2016;26:S1–8.
 24. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7:562–78.
 25. Evans M, Cranston I, Bailey CJ. Ambulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice. *Br J Diabetes.* 2017;17:26–33.
 26. Hammond P. Interpreting the ambulatory glucose profile. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2016;16(Suppl 1):S10–5. doi: 10.15277/bjd.2016.072.
 27. Matthaei S, DeAlaiz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2014;14:153–7. A
 28. Rayman G, Kröger J, Bolinder J. Could FreeStyle Libre™ sensor glucose data support decisions for safe driving? *Diabet Med.* 2018;35:491–4. doi: 10.1111/dme.13515.
 29. Freckmann G, Link M, Westhoff A, Kamecke U, Pleus S, Haug C. Prediction quality of glucose trend indicators in two continuous tissue glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:550–6. doi: 10.1089/dia.2018.0112.
 30. Freckmann G, Link M, Pleus S, Westhoff A, Kamecke U, Haug C. Measurement performance of two continuous tissue glucose monitoring systems intended for replacement of blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:541–9. doi: 10.1089/dia.2018.0105.
 31. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for Diabetes Management with a Real-Time Continuous Glucose Monitor (the FreeStyle Navigator) Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:142–7.
 32. Pettus J, Edelman S V. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11:138–47. doi: 10.1177/1932296816663747.
 33. Klonoff DC, Kerr D. A Simplified approach using rate of change arrows to adjust insulin with real-time continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11:1063–9. doi: 10.1177/1932296817723260.
 34. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM System for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1:1445–60. doi: 10.1210/js.2017-00388.
 35. Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, Forlenza GP, Rasbach LE, Tsalikian E, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System to Manage Children and Adolescents With Diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1:1461–76. doi: 10.1210/js.2017-00389.
 36. Pettus J, Edelman SV. Differences in use of glucose rate of change (ROC) arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 and type 2 diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10:1087–93. doi: 10.1177/19322968166639069.
 37. Pettus J, Edelman S V. Use of glucose rate of change arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 diabetes who use continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(S2):S234–42. doi:10.1089/dia.2015.0369.
 38. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018; 41: 2275-80.



Artigo Revisão

Irisin: A Bright or a Dark Future?



André Pereira^{a*}, André Costa Pinho^a, Davide Carvalho^b, José Costa Maia^c, Paula Freitas^b

^a Department of General Surgery / 1 - São João University Medical Center; 2 - University of Porto; Porto, Portugal

^b Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism / 1 - São João University Medical Center; 2 - University of Porto; Porto, Portugal

^c Department of General Surgery / 1 - São João University Medical Center; Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-02-24

Accepted/Aceite: 2018-12-03

Online: 2019-09-30

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2

Exercise

Fibronectins

Obesity

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Exercício

Fibronectinas

Obesidade

A B S T R A C T

Seven years ago, irisin was first announced as a new and exciting myokine, which was secreted by the skeletal muscle in response to exercise and contributed for some of the health benefits promoted by physical activity. It was suggested that exercise stimulates the increase of the amount of the coactivator PGC-1 α , which subsequently increases the expression of FNDC5, a membrane protein that is proteolytically cleaved to form irisin. Once released into the bloodstream, irisin connects to a yet unknown receptor on the surface of white fat cells and promotes a special process known as “browning” of white adipose tissue, which increases thermogenesis and the energy expenditure. Since its discovery, great hopes have been raised, and the association between irisin and these abovementioned functions led this myokine to be considered a potential therapeutic weapon in the fight against obesity and other related metabolic disorders, such as diabetes. However, concerns about its presence, regulation and the yet-to-be fully understood functions associated with inconstant results, put the future of irisin in doubt. Therefore, caution needs to be taken in expressing optimism, and the near future will be a challenge for irisin’s ability to survive as a useful tool in the treatment of metabolic diseases. Meanwhile, new associations between irisin, neoplastic, cardiovascular and neurodegenerative diseases are being deduced and further studies will help to clarify the role of irisin in humans.

Irisina: Um Futuro Brilhante ou Escuro?

R E S U M O

Há 7 anos atrás, a irisina foi apresentada como sendo uma nova e excitante miocina, segregada pelo músculo esquelético em resposta ao exercício físico e que contribuiria para alguns dos benefícios promovidos pela atividade física. Foi sugerido que o exercício estimularia a produção do co-ativador PGC-1 α , o qual subsequentemente aumentaria a expressão de FNDC5, uma proteína de membrana que por sua vez daria origem à irisina. Uma vez libertada na corrente sanguínea, a irisina ligar-se-ia a recetores ainda não completamente identificados na superfície das células do tecido adiposo branco e desencadearia um processo conhecido como “acastanhamento” do tecido adiposo branco, o que levaria a um aumento da termogénese e a um maior dispêndio de energia. Desde a sua descoberta, grandes esperanças foram criadas, e a associação entre a irisina e as funções descritas anteriormente levaram a que esta miocina fosse considerada uma potencial arma terapêutica no combate à obesidade e às doenças metabólicas relacionadas como a diabetes. Contudo, preocupações acerca da sua presença, regulação e funções ainda não completamente esclarecidas, associadas a resultados inconstantes, puseram o futuro da irisina em causa. Assim, todo o optimismo deve ser expresso com cautela, e o futuro próximo será um desafio para a capacidade da irisina sobreviver enquanto ferramenta útil no tratamento de doenças metabólicas. Entretanto, novas associações entre a irisina e doenças neoplásicas, cardiovasculares e neurodegenerativas foram sendo propostas, sendo que estudos futuros ajudarão a clarificar o papel da irisina nos humanos.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: andre.d.a.pereira@gmail.com (André Pereira)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar180091>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Skeletal muscle represents the largest organ of the body in normal-weight individuals, and it is actually considered to be an endocrine organ with the ability to communicate with other tissues via myokines, which are released into the bloodstream during physical activity. These myokines are the messengers of a complex network responsible for the communication between skeletal muscle and other organs, such as adipose tissue, brain, liver and pancreas and mediate some of the beneficial effects of exercise.¹

Boström *et al* reported that a transcriptional coactivator called PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α) stimulates the expression of the membrane protein FNDC5 (fibronectin type III domain containing protein 5) in response to exercise, which is proteolytically cleaved and releases the extracellular part into the bloodstream. This smaller and soluble protein is the newly discovered myokine named irisin, in honour of Iris, the Greek messenger Goddess.² In this initial study, it was suggested that irisin is released into the circulation after physical activity and promotes a special process known as “browning” of white fat cells into brite cells, also known as beige cells (white fat cells with a similar phenotype to brown fat cells), by increasing cellular mitochondrial density that contains the uncoupling protein 1 (UCP1).² This change is characteristic of brown adipose tissue and results in an increase of energy expenditure, modest weight loss and improvements in glucose homeostasis.³

The discovery of irisin as an exercise-regulated myokine capable of inducing “browning” of white adipose tissue, led this protein to be recognized as a potential new treatment for obesity and other related disorders, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). At the same time, new functions of this hormone began to be studied, and the association between irisin, cardiovascular, neurodegenerative and neoplastic diseases have a promising future, regarding many questions that need to be answered, discussed later on this review.

This paper aims to summarize the major findings and developments about irisin, since it was first announced, seven years ago. Based on the evidence published to date, the association between this myokine and physical activity will be carefully analysed, as well its association with metabolic diseases. Finally, recent papers on this topic and what science can expect from irisin in the near future will be discussed.

Methods

The PubMed bibliographic database was used to search for all papers published up to the 31st December of 2018, using the following keywords: irisin, exercise, obesity and diabetes.

Inclusion criteria were studies performed preferentially in humans that investigate irisin’s regulation by exercise and/or its association with obesity and/or diabetes. Only studies in English were considered. The full texts of the selected papers were retrieved and read in full. Additional papers were identified in the reference lists of selected papers.

Overall, 74 papers were considered to be relevant and were included in this review.

FNDC5 gene, FNDC5 protein and irisin. Expression and regulation by exercise

In the original study by Boström *et al*, the main goal was to investigate how PGC-1 α expressed by skeletal muscle in response to physical activity affected the white adipose tissue. The authors

identified irisin as a myokine dependent on PGC-1 α , which was responsive to exercise. Evidence from in vitro and animal studies suggested that irisin stimulated the expression of the uncoupling protein 1 (UCP1), which was responsible for the “browning” of white adipocytes. These conclusions were supported by the fact that FNDC5 and irisin were both induced by the overexpression of PGC-1 α and the physical activity in mice. Moreover, levels of circulating irisin increased in humans after a 10-week endurance exercise programme (twofold increase).²

It needs to be pointed out at this stage that the term irisin and FNDC5 are often used as synonyms, but they are not the same: FNDC5 is a trans-membrane protein encoded by the *FNDC5* gene and it is the precursor of irisin, a blood-circulating protein which is produced by proteolytic cleavage of FNDC5.² On the other hand, PGC-1 α is a transcriptional coactivator which regulates gene expression, including the *FNDC5* gene.³ Before irisin was first discovered, PGC-1 α was known for being responsible for many of the downstream molecular events that were induced by exercise, such as increasing the oxidative metabolism.⁴

Most of the findings of Boström and his team were obtained in animals. They reported that mouse’s and human’s irisin were 100% identical, implying a highly conserved function across species.² These results were first put in doubt by Raschke *et al*, suggested that the *FNDC5* gene in humans differs from that of mice by a mutation in the start codon (ATA in humans and ATG in mice), which would lead to a different protein.⁵ Boström and other researchers replied later, enumerated evidence and demonstrated that irisin was expressed and metabolically regulated by exercise in humans as well in mice, despite the mutation in the start codon.⁶⁻⁹

Besides this question, since the beginning, some clinical studies investigated the influence of exercise on *FNDC5* mRNA expression both in skeletal muscle and also in circulating irisin levels. The results were controversial and some of the studies performed on humans could not reproduce an increase of *FNDC5* mRNA expression or irisin after exercise.^{5,10-16} The ones that did it, demonstrated an increase in circulating irisin levels more often associated with acute exercise¹⁷⁻²⁷ rather than long training sessions.² A fascinating fact reported by some of these papers was that irisin returns to its baseline values in a short amount of time after exercise, normally in a period between 10-60 minutes.^{18,24,25,27} Recent data also shows that the irisin’s response to acute exercise does not depend on the individual training status, but it could depend on the training mode.^{27,28}

Analysing all of the evidence on irisin, information seems to be heterogeneous, and in some cases even contradictory. Explanations for this inconsistency started to appear, and besides the different studies performed, the different populations analysed and the different exercise protocols, methods used for the detection of *FNDC5* mRNA in skeletal muscle and irisin in plasma began to be criticized. In Boström *et al* research, the presence of irisin in plasma was quantified based on western blots, using an antibody against the trans-membrane segment of FNDC5 (non-secreted portion), which would fail to detect the secreted irisin’s fragment.⁵ Later on, several enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were validated and became commercially available to measure irisin concentrations easily and quickly.²⁹ Once again, even with the standardization of methods using ELISA assays the results were not consistent, and Jedrychowski *et al* tried to put an end on this discussion, using for the first time mass spectrometry to quantify irisin after physical activity in humans. With this accurate and antibody-independent technique, irisin levels were detected and

increased in human's plasma by both short and long time exercise protocols.⁹ Until to date, these results were not been challenged yet. Since this represents one of the hot topics on irisin's, it will be discussed later on this review.

Irisin and metabolic diseases

Despite the initial controversy over irisin's existence and its regulation in humans, this myokine was proposed to be partly responsible for some of the beneficial effects of exercise on obesity, diabetes and associated metabolic diseases, by inducing "browning" of white adipose tissue, which leads to an increase in energy expenditure, reducing body weight and improving glucose homeostasis.²

Regarding obesity, a negative correlation was reported between irisin and BMI (body mass index) in several studies.^{11,30-34} These results were in line with the irisin's anti-obesity effect defended by Boström *et al.*² However, controversy existed, as other studies founded no correlation,^{17,35,36} or either a positive correlation.^{25,37-45} Roca-Rivada *et al* proposed that irisin was not only a myokine, but it was also an adipokine.⁴⁶ Thus, 72% of the circulating irisin was originated from the skeletal muscle and acted as a myokine,² while the remaining percentage, 28%, which could be higher in cases of obesity, derived from the white adipose tissue.⁴⁶ This fact could explain the "unpredictable" positive correlation observed in some of these studies.

It was proposed that irisin, via AMP-kinase activation, promoted the translocation of GLUT 4 (glucose transporter 4) to the skeletal muscle cells membrane and consequently increased glucose uptake in an action similar to insulin.^{23,24,47} The majority of the studies showed that circulating irisin levels are lower in patients with T2DM.^{13,30,31,38,42,48-50} T1DM51 and also in mothers with gestational diabetes.^{52,53} Reduced plasma levels of irisin during the first pregnancy trimester were identified as a risk factor for gestational diabetes.⁵⁴ In line with these findings, other studies showed a positive correlation between irisin and insulin resistance, which was assessed by the homeostasis model of assessment of insulin resistance (HOMAR-IR) index.^{35,39,41,50,55-57} All of these results were in line with Boström *et al*, who proposed a protective effect of irisin against insulin resistance.²

When analysed the association between irisin and metabolic syndrome (MetS), a combination of various medical disorders including obesity and insulin resistance, higher circulating irisin levels in patients with MetS were also reported, when compared with patients without MetS.^{25,39,58,59}

Once again, caution needs to be taken in the analysis of these results; besides the controversy around irisin's detection methods, different studies protocols were performed and heterogeneous populations analysed, some of them with co-morbidities associated and others not.

Irisin and new associations

Irisin was primarily identified as a myokine, which was produced in skeletal muscle and released in human plasma.² It was reported that *FNDC5* mRNA was also expressed in other tissues besides the skeletal muscle, such as the heart, kidney, brain, liver and adipose tissue^{14,17,46} Irisin has also been detected in saliva,^{11,60} breast milk,⁵² and cerebrospinal fluid.^{53,61} Therefore, in addition to the first and well-known function of this myokine, which is related to the expenditure of energy and "browning" of white adipose tissue, irisin has been associated with other actions in different organs and systems.

The benefits of exercise on the brain are already known and,

surprisingly, an association between physical activity, irisin and neurodegenerative diseases has been put forward. It was reported that, in response to endurance exercise, irisin promotes the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the dentate gyrus of hippocampus, a part of the brain responsible for learning and memory. This could represent a great advance in the understanding of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, and could open the door for future therapeutic approaches in the management of these disorders, leading to an improvement of brain function.^{8,62-65}

Irisin has already been studied as a molecular diagnostic marker for cardiovascular diseases. Decreased circulating irisin levels are associated with increased cardiovascular risk.^{66,67} Recent studies demonstrated decreased irisin levels in the saliva and serum of patients with acute myocardial infarction (AMI), adding new diagnostic and prognostic information to the usual biomarkers.^{60,66,68,69}

Irisin has also been associated with the aging process.^{66,70} It is accepted that telomere length decreases over the years, and unexpectedly, a positive correlation was found between irisin and telomere length. Therefore, besides irisin could be used for predict telomere length in healthy subjects, it was proposed that this myokine had anti-aging properties. However, the mechanism through which irisin improved life expectancy is yet unknown.⁷⁰

At last, an association between irisin as a diagnostic marker in breast,⁷¹ pancreatic⁷² and colorectal cancer⁷³ is already been proposed, but further investigation on this issue is required.

Irisin and its future

Since irisin's discovery, seven years ago, many advances regarding the knowledge about this myokine occurred. Despite the future that looked bright for these years, there are some questions that need to be answered.

A weakness regarding this myokine is related to its physiology. Irisin's secretion mechanism by the cleavage of *FNDC5* is not completely understood, neither the responsible protease for that. However, after irisin is released from the skeletal muscle cells, it is detectable in both human and mice plasma and by an unknown mechanism, increases the expression of *UCP1* and other brown adipose tissue related genes.² Boström and his team proposed a hypothetical existence of a cell surface receptor,² but until recently there was no evidence in support of this. Only in 2018, for the first time, Kim *et al* proposed that irisin mediated effects both on bone and fat cells via αV integrin receptors *in vitro* and in animal studies.⁷⁴ This fact needs to be validated for humans and is probably one of the most important issue that requests to be investigated in future research: to identify irisin's receptor in humans, maybe not only on the surface of white fat cells, but hopefully on other tissues too.

Another point of disagreement is related with the methods used to detect and quantify irisin in human plasma. Despite the validated ELISA kits that are been used for this propose, results still appear to be a little inconsistent and maybe mass spectrometry will have a word to say. Expectation exists that an accurate method will bring clear results in a near future.

The regulation of *FNDC5*/irisin by exercise is another topic that needs to be clarified. Increased circulating irisin levels have been found more often associated with acute exercise rather than with long term protocols. It is crucial to clarify the exact timing of irisin's increase after physical activity, as well as which type of exercise and intensity are responsible for the largest increases. Until now, there is not enough data to generalize results.

In line with all that has already been proposed, a better understanding about the association between irisin and metabolic diseases is highly desirable, as this would help to clarify the role of irisin in diabetes and obesity, and would also explain how it can or cannot be a useful therapeutic tool for the management of these health problems in the near future. Maybe a simple “irisin pill” will never replace the benefits of a complete workout, but it could possibly help patients with medical conditions which prevent them from taking exercise.³

Meanwhile, further studies are needed, and an answer to all of these gaps of knowledge is crucial for irisin’s survival. Let us hope that this journey is just the start of a bright new era with regards to the health of humans.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

- Eckardt K, Gorgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57:1087-99. doi: 10.1007/s00125-014-3224-x.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8. doi: 10.1038/nature10777.
- Pedersen BK. A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med*. 2012;366:1544-5. doi: 10.1056/NEJMcibr1201024.
- Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab*. 2012;15:277-8. doi: 10.1016/j.cmet.2012.02.010.
- Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*. 2013;8:e73680. doi: 10.1371/journal.pone.0073680.
- Bostrom PA, Fernandez-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism*. 2014;63:178-80. doi: 10.1016/j.metabol.2013.11.009.
- Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit beta-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem*. 2013;288:33738-44. doi: 10.1074/jbc.M113.516641.
- Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plast*. 2015;1:55-61. doi: 10.3233/BPL-150019.
- Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab*. 2015;22:734-40. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.001.
- Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*. 2013;11:235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235.
- Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013;50:13-8.
- Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front Endocrinol*. 2014;4:202. doi: 10.3389/fendo.2013.00202.
- Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592:1091-107. doi: 10.1111/jphysiol.2013.264655.
- Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes*. 2014;38:707-13. doi: 10.1038/ijo.2013.158.
- Ellefsen S, Vikmoen O, Slettalokken G, Whist JE, Nygaard H, Hollan I, et al. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:1875-88. doi: 10.1007/s00421-014-2922-x.
- Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, et al. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:1736-43. doi: 10.1249/MSS.0000000000000286.
- Huh JY, Panagioutou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61:1725-38. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
- Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res*. 2014;46:150-4. doi: 10.1055/s-0033-1355381.
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014;281:739-49.
- Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014;19:302-9. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
- Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233:135-40.
- Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*. 2014;63:918-21. doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.001.
- Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*. 2014;38:1538-44. doi: 10.1038/ijo.2014.42.
- Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos, II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2154-61. doi: 10.1210/jc.2014-1437.
- Young Huh J, Siopi A, Mougios V, Hee Park K, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E453-7. doi: 10.1210/jc.2014-2416.
- Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:343-52. doi: 10.1530/EJE-14-0204.
- Qiu S, Bosnyak E, Treff G, Steinacker JM, Niess AM, Kruger K, et al. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *Eur J Sport Sci*. 2018;18:1226-33. doi: 10.1080/17461391.2018.1478452.
- Jozkow P, Kozlenia D, Zawadzka K, Konefal M, Chmura P, Mlynarska K, et al. Effects of running a marathon on irisin concentration in men aged over 50. *J Physiol Sci*. 2019;69:79-84. doi: 10.1007/s12576-018-0619-3.
- Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol*. 2014;222:R25-38. doi: 10.1530/JOE-14-0189.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E769-78. doi: 10.1210/jc.2012-2749.
- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*.

- 2013;100:96-101. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.
32. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63:207-17. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
 33. Klangjareonchai T, Nimitphong H, Saetung S, Bhirommuang N, Samittarucksa R, Chanprasertyothin S, et al. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:261545. doi: 10.1155/2014/261545.
 34. Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Escobar E, Haro-Mora JJ, Garcia-Arnes J, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:918-25. doi: 10.1111/eci.12324.
 35. Peter PR, Park KH, Huh JY, Wedick NM, Mantzoros CS. Circulating irisin levels are not affected by coffee intake: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9:e94463. doi: 10.1371/journal.pone.0094463.
 36. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. 2014;46:674-7. doi: 10.1007/s12020-014-0170-9.
 37. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
 38. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27:365-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.
 39. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ;98:4899-907. doi: 10.1210/jc.2013-2373.
 40. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63:233-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.011.
 41. Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e110. doi: 10.1038/nutd.2014.7.
 42. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28:208-13. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.011.
 43. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26:198-207. doi: 10.1002/ajhb.22493.
 44. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, Banos R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:857270. doi: 10.1155/2014/857270.
 45. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol*. 2014;81:306-11. doi: 10.1111/cen.12383.
 46. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8:e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563.
 47. Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Mol Endocrinol*. 2015;29:873-81. doi: 10.1210/me.2014-1353.
 48. Zhang M, Chen P, Chen S, Sun Q, Zeng QC, Chen JY, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1567-72.
 49. Alis R, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Hernandez-Mijares A, Romagnoli M, Victor VM, et al. Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clin Biochem*. 2014;47:333-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.017.50. El-Lebedy DH, Ibrahim AA, Ashmawy IO. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12:643-8. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.025.
 51. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsiligiris D, Anastasiou IA, Kosta OA, Mourouzis I, et al. Plasma irisin levels in subjects with type 1 diabetes: comparison with healthy controls. *Horm Metab Res*. 2018;50:803-10. doi: 10.1055/a-0748-6170.
 52. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;47:66-70.
 53. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E512-8. doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013.
 54. Wang P, Ma HH, Hou XZ, Song LL, Song XL, Zhang JF. Reduced plasma level of irisin in first trimester as a risk factor for the development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:130-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.038.
 55. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:501-6. doi: 10.1530/EJE-13-1053.
 56. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014;63:520-31.
 57. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, Mannino GC, Sciacqua A, Marini MA, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol*. 2014;51:705-13. doi: 10.1007/s00592-014-0576-0.
 58. Tabak O, Simsek G, Erdenen F, Sozer V, Hasoglu T, Gelisgen R, et al. The relationship between circulating irisin, retinol binding protein-4, adiponectin and inflammatory mediators in patients with metabolic syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:515-523. doi: 10.1590/2359-3997000000289.
 59. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94:359-62. doi: 10.1139/cjpp-2015-0371.
 60. Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*. 2014;56:141-5.
 61. Ruan Q, Zhang L, Ruan J, Zhang X, Chen J, Ma C, et al. Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides*. 2018;103:60-4.
 62. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18:649-59.
 63. Forouzanfar M, Rabiee F, Ghaedi K, Beheshti S, Tanhaei S, Shoaraye Nejadi A, et al. Fndc5 overexpression facilitated neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Cell Biol Int*. 2015;39:629-37. doi: 10.1002/cbin.10427.
 64. Kim OY, Song J. The role of irisin in Alzheimer's disease. *J Clin Med*. 2018;7. pii: E407. doi: 10.3390/jcm7110407.
 65. Zsuga J, More CE, Erdei T, Papp C, Harsanyi S, Gesztelyi R. Blind spot for sedentarism: redefining the diseaseome of physical inactivity in view of circadian system and the irisin/BDNF axis. *Front Neurol*. 2018;9:818. doi: 10.3389/fneur.2018.00818.
 66. Emanuele E, Minoretto P, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garatachea N, Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am J Med*. 2014;127:888-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.025.
 67. Kaneda H, Nakajima T, Haruyama A, Shibasaki I, Hasegawa T, Sawaguchi T, et al. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS One*. 2018;13:e0201499. doi: 10.1371/journal.pone.0201499.
 68. Tu WJ, Qiu HC, Cao JL, Liu Q, Zeng XW, Zhao JZ. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2018;15:1158-67. doi: 10.1007/s13311-018-0651-2.
 69. Tu WJ, Qiu HC, Liu Q, Li X, Zhao JZ, Zeng X. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *J Neuroinflammation*. 2018;15:133. doi: 10.1186/s12974-018-1177-6.
 70. Rana KS, Arif M, Hill EJ, Aldred S, Nagel DA, Nevill A, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014;36:995-1001.
 71. Zhang ZP, Zhang XF, Li H, Liu TJ, Zhao QP, Huang LH, et al. Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis. *Medicine*. 2018;97:e0524. doi: 10.1097/MD.00000000000010524.
 72. Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell

- growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep.* 2018;8:15247. doi: 10.1038/s41598-018-33229-w.
73. Zhu H, Liu M, Zhang N, Pan H, Lin G, Li N, et al. Serum and adipose tissue mRNA levels of ATF3 and FNDC5/irisin in colorectal cancer patients with or without obesity. *Front Physiol.* 2018;9:1125. doi: 10.3389/fphys.2018.01125.
74. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via alphaV integrin receptors. *Cell.* 2018;175:1756-68.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.025.



Artigo Revisão

Gestão e Tratamento da Diabetes *Mellitus* Induzida por Glucocorticóides



Bernardo Marques^a, Margarida Bastos^b, Raquel Gomes Martins^a, Fernando Rodrigues^a, Francisco Carrilho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal.

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-12-11

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus/induzidos quimicamente

Diabetes Mellitus/tratamento

Glucocorticóides/efeitos adversos

Keywords:

Diabetes Mellitus/chemically induced

Diabetes Mellitus/drug therapy

Glucocorticoids/adverse effects

R E S U M O

Introdução: O advento da terapêutica com glucocorticóides dirigida às doenças auto-imunes nos anos 40 levou à descoberta dos seus efeitos metabólicos adversos. Estes mimetizam o efeito dos glucocorticóides endógenos, com efeitos a nível da célula beta pancreática, levando à sua disfunção, e tecidos periféricos, com desenvolvimento de resistência à insulina. Os doentes idosos, com excesso de peso, com corticoterapia de longa duração e em altas doses apresentam maior risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* induzida pela corticoterapia. Esta é responsável pelo aumento no número de internamentos hospitalares, risco de infeção e diminuição da função do enxerto em doentes submetidos a transplante de órgão sólido. Este artigo tem como objetivo rever a fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e os princípios de tratamento da diabetes *mellitus* induzida pela corticoterapia.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na base de dados da PubMed de artigos publicados sobre esta temática até abril de 2017. Os termos de pesquisa utilizados foram «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» e «effect».

Conclusão: Os desafios associados a esta entidade nosológica prendem-se com a flutuação glicémica pós-prandial e com a ausência de consensos e protocolos de tratamento claramente definidos. A principal opção terapêutica é a insulina, adaptada ao tipo de glucocorticóide e à sua posologia.

Management and Treatment of Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Introduction: The advent of glucocorticoid therapy for autoimmune diseases in the 1940s led to the discovery of its adverse metabolic effects. These mimic the effect of endogenous glucocorticoids, with effects at the pancreatic beta cell level, leading to their dysfunction, and peripheral tissues, with development of insulin resistance. Overweight elderly patients with long-term and high-dose corticosteroids are at increased risk of developing steroid induced diabetes mellitus. It is responsible for the increase in hospital admissions, risk of infection and graft dysfunction in patients who underwent solid organ transplantation. This article aims to review the pathophysiology, risk factors, diagnosis and treatment of steroid induced diabetes mellitus.

Methods: A systematic search of articles published on this topic until April 2017 was carried out in the PubMed database. The research terms used were «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» and «effect».

Conclusion: The challenges associated with this entity relate to postprandial glycemic fluctuation and the absence of clearly defined consensus and treatment protocols. The main therapeutic option is insulin, adapted to the type of glucocorticoid and its dosage.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ber.marques89@gmail.com (Bernardo Marques)

Serviço de Endocrinologia / Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

Avenida Bissaya Barreto 98

3000-075 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar180034>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os glucocorticóides (GC) sintéticos são fármacos amplamente utilizados atualmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e imunossupressoras, nomeadamente nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças autoimunes, protocolos de quimioterapia e pós-transplante, entre outros. No entanto, esta classe farmacológica associa-se a um espectro alargado de efeitos adversos, nomeadamente, osteoporose, glaucoma, hipertensão, doença ulcerosa péptica e atrofia muscular.

Os GC modulam também o metabolismo glicídico: estimulam a neoglicogénese hepática, diminuem a captação de glicose pelos tecidos periféricos e têm efeitos catabólicos a nível do tecido muscular esquelético e tecido adiposo, induzindo resistência à insulina e hiperglicémia.^{1,2} Gurtwiz *et al* estudaram a necessidade de terapêutica antidiabética em doentes sob corticoterapia. Os *odds ratio* calculados para doses equivalentes de 50, 100 e mais de 120 mg/dia de hidrocortisona foram 3, 5,8 e 10,4, respetivamente, em comparação com o grupo controlo.^{2,3} A hidrocortisona resulta num pior controlo glicémico em doentes com diabetes *mellitus* (DM) previamente conhecida (34% - 56% dos casos) e pode induzir o desenvolvimento de DM em doentes com fatores de risco conhecidos.⁴ Estas alterações designam-se de diabetes induzida pela corticoterapia. Os fatores de risco para o desenvolvimento destas alterações são a maior duração e doses superiores de corticoterapia, idade avançada, pior controlo metabólico prévio e índice de massa corporal mais elevado.^{4,5}

Existem, no entanto, poucos estudos e linhas de orientação dirigidas à abordagem e tratamento destes doentes. Um adequado controlo glicémico diminui os sintomas expoliativos associados à DM (polifagia, poliúria e polidipsia), assim como o risco de infeções e outras complicações agudas, como a hiperglicémia hiperosmolar.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura na base de dados da PubMed de artigos publicados sobre esta temática até abril de 2017. Os termos de pesquisa utilizados foram «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» e «effect». Esta revisão baseou-se maioritariamente nos 37 artigos referenciados, que incluem estudos observacionais, estudos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e artigos originais.

Mecanismo de Ação

Os GC sintéticos mimetizam os efeitos dos GC endógenos, cuja ação é mediada pela sua ligação aos recetores citosólicos de GC nas células alvo.¹ Os seus efeitos no desenvolvimento de DM prendem-se com diversos mecanismos que levam à disfunção da célula beta pancreática e resistência à insulina.⁵

Célula Beta e Alfa Pancreática

Os GCs associam-se a diminuição da síntese e secreção de insulina *in vitro* em linhagens de células de insulinoma.⁶

O efeito dos GC sobre as células beta pancreáticas parece depender da duração do tratamento. Van Raalte DH *et al* compararam o efeito de uma toma única de prednisolona 75 mg *versus* 30 mg durante 15 dias, concluindo que o tratamento com dose única inibe a secreção de insulina. No entanto, a exposição prolongada parece permitir a recuperação parcial da função da célula beta, resultando num perfil glicémico semelhante, sugerindo a presença de fatores adicionais para o desenvolvimento de DM nestes doentes.^{7,8}

Pensa-se que um desses fatores adicionais possa ser a redução da massa celular através da indução da apoptose. Assim, esta diminuição na massa de células beta compromete a hiperinsulinémia compensatória, resultando em hiperglicémia.⁶

Além dos seus efeitos na célula beta, os GC atuam também na célula alfa, aumentando os níveis de glucagon em indivíduos saudáveis sob dexametasona e em doentes com síndrome de Cushing.⁹ Este efeito é também dose-dependente, sendo que doses elevadas (30 mg de prednisolona por dia), mas não doses baixas (7,5 mg de prednisolona por dia) são responsáveis pela elevação dos níveis de glucagon, tanto no período de jejum como no período pós-prandial.^{10,11}

Fígado

No estado de jejum, o fígado mantém a euglicémia através da glicogenólise, efeito que é neutralizado pela insulina após a ingestão de alimentos. Assim, tal como o cortisol, os GC sintéticos antagonizam os efeitos metabólicos da insulina, particularmente no estado pós-prandial.^{1,5} A sua ação resulta na indução da neoglicogénese, estimulando a atividade das enzimas fosfoenolpiruvato carboxicinas e glucose-6-fosfatase.¹²

Outro mecanismo pelo qual os GC induzem hiperglicémia inclui a estimulação da lipólise e proteólise, com consequente aumento do substrato para neoglicogénese. Por outro lado, esta classe potencia os efeitos das hormonas contra-reguladoras da glicose, tais como o glucagon e as catecolaminas. Este espectro de ações culmina no desenvolvimento de resistência à insulina através do recetor de peroxissoma α nuclear proliferador ativado (PPAR).^{1,6}

Músculo Esquelético

O músculo esquelético é responsável pelo armazenamento de 80% da glicose pósprandial e representa a maior reserva de glicogénio corporal. O seu armazenamento é totalmente dependente da presença de insulina e da disponibilidade do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) na membrana celular.

Os GC induzem resistência à insulina ao interferirem diretamente com cascatas de sinalização, com diminuição da translocação do GLUT4 nas células musculares. Assim, verifica-se uma redução significativa da captação de glicose e síntese de glicogénio.^{13,14}

Por outro lado, os GC são responsáveis pelo catabolismo proteico e atrofia muscular, com aumento subsequente de aminoácidos em circulação, que também interferem com a sinalização da insulina nas células musculares.^{1,14,15}

Tecido Adiposo

A nível do tecido adiposo, os GC estimulam a lipólise, o que resulta num aumento dos ácidos gordos livres e glicerol em circulação. Este efeito é moderado pelo aumento da atividade enzimática da lipase hormono-sensível.¹⁶

Têm também diversos efeitos sobre as adipocinas: promovem a expressão de resistina e diminuem a expressão de adiponectina, resultando na diminuição da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina.¹⁷

Apesar do seu efeito lipolítico, a deposição de gordura visceral é típica da terapêutica prolongada e em doses elevadas de GC. Este paradoxo é explicado pelo aumento do apetite e pela hiperinsulinémia intrínseca a este estado.^{1,17}

Assim, todos estes efeitos metabólicos dos GC levam a insulinoresistência (Fig. 1). Em indivíduos previamente saudáveis, este mecanismo é compensado por um aumento da secreção pancreática de insulina, fazendo com que a glicémia permaneça dentro

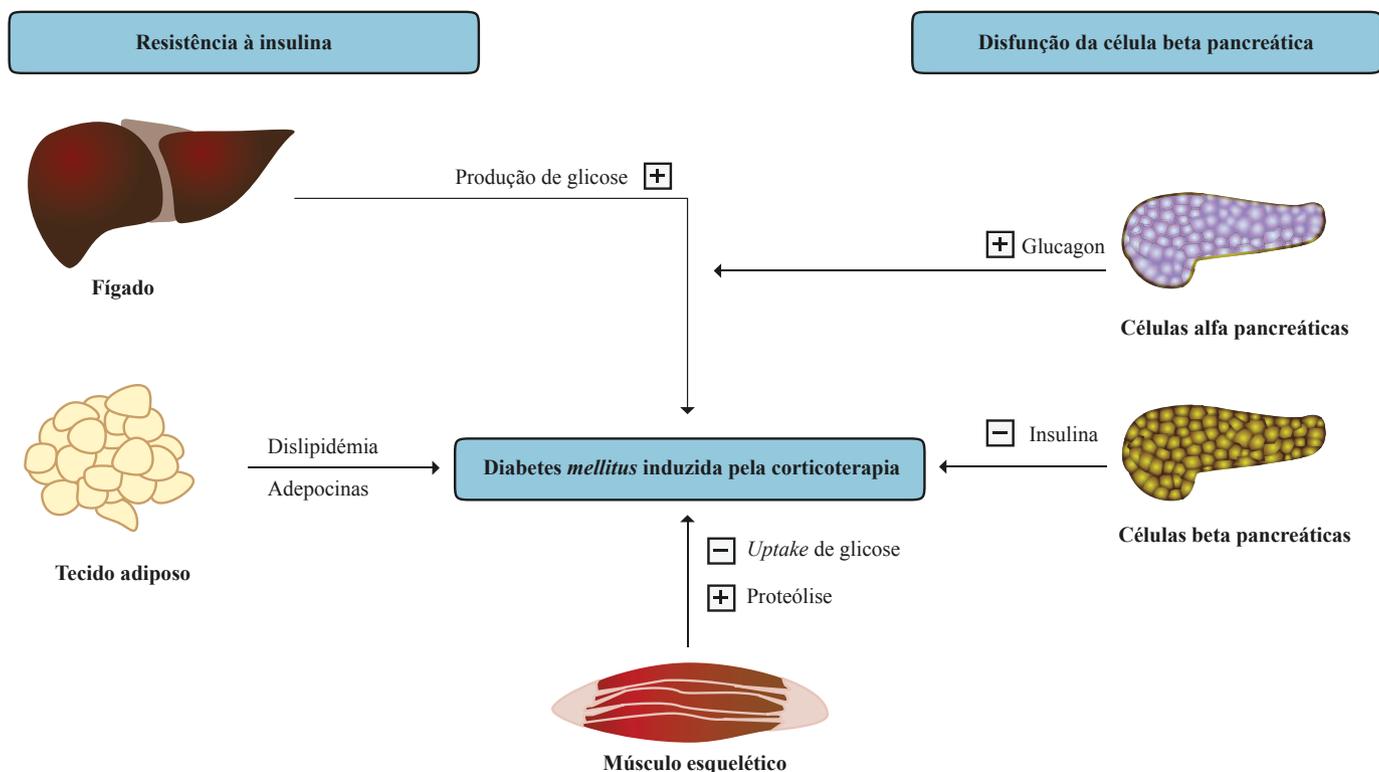


Figura 1. Fisiopatologia da DM induzida pelos GC

dos limites da normalidade. No entanto, em indivíduos com resistência à insulina prévia ao início da corticoterapia, este efeito de compensação é perdido, resultando em hiperglicémia.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

O efeito hiperglicemiante dos GC é mais acentuado no período pós-prandial. No entanto, o tipo de GC e a suas propriedades farmacocinéticas influenciam a severidade da hiperglicémia. Yasuda *et al* demonstraram que a hidrocortisona, dexametasona e prednisona provocam diferentes graus de insulinoresistência, baseado não só na diminuição do número de recetores GLUT mas também em diferenças na afinidade destes recetores para a insulina.⁸

Por exemplo, a prednisolona e metilprednisolona são classificados como GCs de ação intermédia, com um pico de ação 4-6 horas após a administração (Tabela 1). Assim, administrados em toma única matinal, os seus efeitos fazem-se sentir durante a tarde e noite, mas sem efeito na glicémia em jejum. Todavia, causam hiperglicémia persistente quando administrados em doses divididas. Por outro lado, a dexametasona é considerada um GC de longa duração, com duração de hiperglicémia superior a 24 horas.⁸

Fig.s 2 e 3: Monitorização contínua de glicose intersticial durante 7 dias e 1 dia, respetivamente em doente medicado com prednisolona 5 mg 3id

As Fig.s 2 e 3 ilustram a monitorização contínua da glicose intersticial (Sistema Medtronic iPro2[®]) de um doente do sexo masculino, de 71 anos, submetido a transplante de rim, medicado com prednisolona 5 mg às refeições, micofenolato de mofetil 2 g/dia, everolimus 1,5 mg/dia, insulina glargina 10 unidades ao deitar e esquema de correção às refeições com insulina lispro. Esta Fig. ilustra o perfil glicémico típico de um doente com DM induzida pelos GC, com picos glicémicos 4-6 horas após a toma de um GC de ação intermédia, correspondendo aos períodos pós-prandiais.

No entanto, os efeitos dos GC são geralmente transitórios e reversíveis. À medida que a dose é reduzida, o seu efeito sobre o metabolismo glicídico também diminui e é expectável que, em doentes sem diagnóstico prévio de DM, a hiperglicémia reverta.

Outros Agentes Imunossupressores

Além dos GC, outros agentes imunossupressores também podem afetar o controlo glicémico. Em doentes submetidos a trans-

Tabela 1. Doses equivalentes e semivida de GC

GC	Potência (dose equivalente)	Semivida (horas)
Hidrocortisona	20 mg	8 - 12
Cortisona	25 mg	8 - 12
Prednisolona	5 mg	12 - 16
Metilprednisolona	4 mg	12 - 16
Deflazacorte	7,5 mg	12 - 16
Dexametasona	0,75 mg	20 - 36

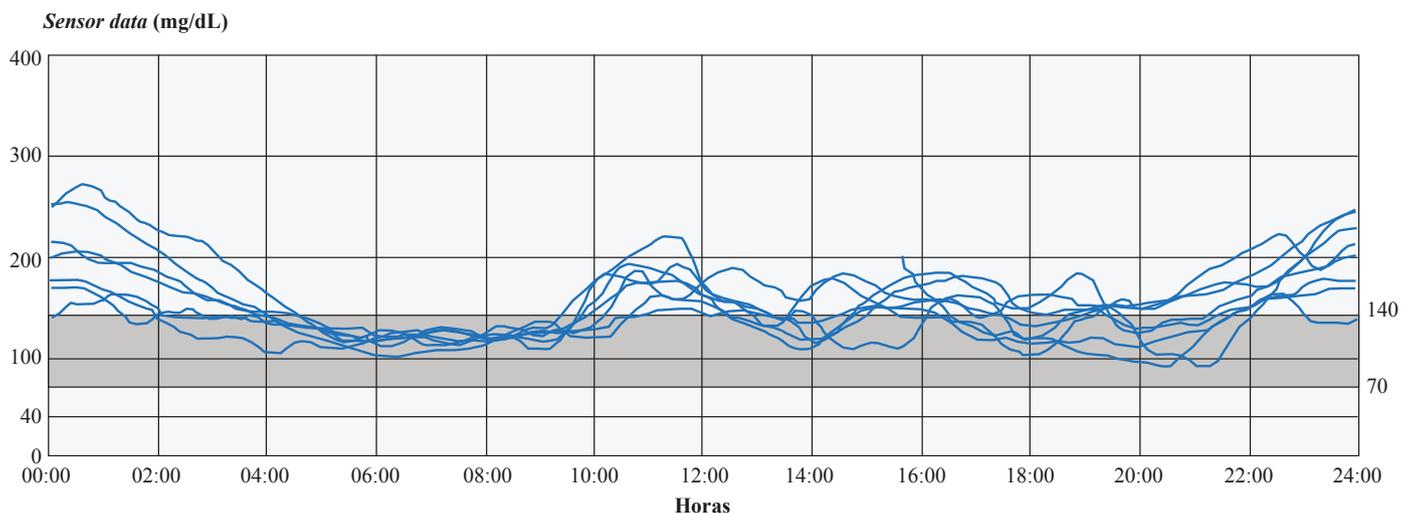


Figura 2. Monitorização contínua de glicose intersticial durante 7 dias

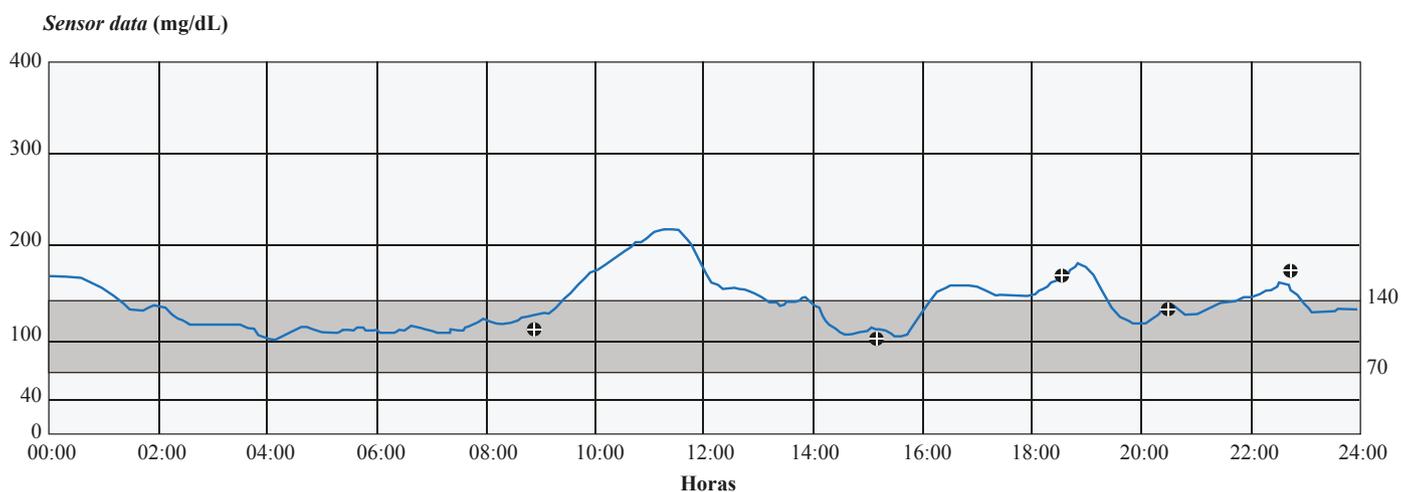


Figura 3. Monitorização contínua de glicose intersticial durante um dia

plante de órgão sólido, é conhecida a contribuição dos inibidores de calcineurina (particularmente o tacrolimus) para a intolerância à glicose, através da supressão da produção de insulina.¹⁷ Nos doentes com lúpus eritematoso sistémico, sob elevadas doses de corticoterapia, o desenvolvimento de DM foi também associado ao uso concomitante de micofenolato de mofetil. Este fármaco induz *stress* das células beta pancreáticas, com diminuição da secreção de insulina.¹⁸

Diagnóstico

Estima-se que cerca de 90% dos doentes sem DM, submetidos a transplante renal desenvolvam hiperglicémia induzida pela corticoterapia poucas semanas após o início da terapêutica.¹⁹⁻²¹ No entanto, a maioria dos casos reverte, sem necessidade de terapêutica antidiabética a longo prazo.

Assim, a todos os pacientes que iniciam tratamento com GC devem ser realizadas análises com glicémia em jejum, bem como educação sobre a autovigilância esporádica da glicémia.¹⁹ A monitorização diária deve ser iniciada quando se atingem valores superiores a 180-200 mg/dL.

O diagnóstico de DM induzida pelos GC faz-se preferencialmente através da prova de tolerância à glicose oral. No entanto, os restantes critérios estabelecidos pela American Diabetes Association: glicémia em jejum ≥ 126 mg/dL, glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$ podem também ser usados, aten-

dendo à sua comodidade. Em doentes com diagnóstico prévio de DM, o esquema de autovigilância deve ser intensificado, com pelo menos quatro determinações diárias.^{19,20}

No entanto, com base na fisiopatologia e padrão de hiperglicémia induzida por GC, alguns dos atuais critérios de diagnóstico parecem subestimar o seu diagnóstico. Esta é detetada principalmente no estado pós-prandial, pelo que o uso da glicémia em jejum pode não ser suficiente para diagnosticar todos os casos. Assim, as determinações de glicémia pós-prandial e/ou HbA1c são os métodos mais sensíveis para o diagnóstico em doentes sob corticoterapia crónica. A glicémia pós-prandial após o almoço oferece uma maior sensibilidade diagnóstica em doentes com uma toma única matinal de GC de ação intermédia (prednisolona, por exemplo).²²

Tratamento

Devido às diferenças farmacocinéticas nos diferentes esquemas de GC utilizados, a abordagem da hiperglicémia nestes doentes deve ser sempre individualizada. Assim, deve-se proceder a uma avaliação completa do grau de intolerância à glicose pré-existente, estado geral do paciente, grau de hiperglicémia e esquema posológico do GC a fim de determinar a melhor forma de tratamento.^{23,24}

De salientar que a intervenção terapêutica deve ser sempre assente numa lógica holística, com modificação dos estilos de vida:

correção de erros alimentares e incentivo à prática de exercício físico. Os objetivos terapêuticos devem também ser individualizados para cada doente, tendo em conta a idade, comorbilidades associadas, esperança de vida, tempo de duração da doença e risco de hipoglicémias. Os doentes idosos são um grupo particularmente vulnerável, podendo beneficiar de alvos glicêmicos menos ambiciosos.^{23,25}

Antidiabéticos Oraís (ADOs) e Novas Terapêuticas Injetáveis

Existem poucos dados sobre a eficácia terapêutica dos ADOs na DM induzida por GC. No entanto, vários autores consideram lícito optar pelo tratamento com ADOs em doentes com glicémia ≤ 200 mg/dL, sem DM prévia e sob doses baixas de GC.^{23,25}

A maioria dos ADOs disponíveis têm um início de ação lento e/ou uma titulação muito limitada ou nula, dando-lhes pouca capacidade para adaptação a grandes mudanças nas exigências da ação hipoglicemiante em doentes com doses crescentes de GC. Além disso, o perfil farmacocinético dos ADOs ao longo do dia não coincide muitas vezes com o padrão de hiperglicémia induzida pelos GC.^{1,25}

A metformina pode ser uma boa opção terapêutica devido ao seu efeito benéfico na resistência à insulina. Recomenda-se a sua utilização em associação com a insulina, podendo diminuir a dose necessária para o tratamento. É um fármaco de baixo custo, com efeito neutro a nível do peso e com segurança cardiovascular comprovada em doentes com DM tipo 2. Não se objetivando qualquer contraindicação, nomeadamente intolerância gastrointestinal ou insuficiência renal grave, poderá ser usado como terapêutica única em doentes razoavelmente controlados do ponto de vista metabólico, sob doses baixas de corticoterapia ou em esquema de desmame.

No entanto, um número significativo de doentes sob corticoterapia apresenta algumas comorbilidades associadas a hipóxia e insuficiência renal, limitando a utilização da metformina.^{1,23,25,26}

As sulfonilureias (SU) são potentes indutores da secreção de insulina e aumentam a absorção da glicose nos tecidos periféricos. Em doentes sob GC de toma única matinal, o uso de SU de curta ação pode ser suficiente na abordagem da hiperglicémia quando coincidente com a toma dos GC. Em doentes sob GC de ação intermédia, com duas ou mais tomas diárias, as sulfonilureias de longa ação podem ser consideradas como opção terapêutica, tendo sempre em conta o risco de hipoglicémias inerente a esta classe.^{1,25,27}

As tiazolidinedionas (TZDs) foram muito utilizadas para o tratamento de doentes com DM induzida pelos GC. Estas atuam pela sua ligação aos recetores PPAR- γ , incrementando a ação da insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, com pouco efeito sobre a secreção de insulina e consequentemente, baixo risco de hipoglicémias. No entanto, associam-se a aumento do peso e o seu uso é limitado pelo risco de descompensação de insuficiência cardíaca. As TZDs aumentam também o risco de fraturas, o que, juntamente com o efeito osteopénico associado aos GC, é uma contraindicação importante para a sua utilização.^{1,25}

Os inibidores seletivos da enzima dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) estimulam a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon, sendo ambos os efeitos dependentes da glicose. São geralmente bem tolerados e com um perfil satisfatório quando ao risco de hipoglicémias.²⁸ Tamez Perez He *et al* demonstraram a eficácia dos iDPP4 nestes doentes, com redução da hemoglobina glicada em até 2,46%.²⁹

Os análogos do *glucagon-like peptide-1* (aGLP-1) associam-se a atraso do esvaziamento gástrico, com diminuição do apetite,

da ingestão calórica e do peso corporal. Trata-se de uma opção aprovada como terapêutica adjuvante ou monoterapia e com evidência robusta quanto à sua eficácia e segurança em doentes obesos, com doença cardíaca ou renal e com elevado risco de hipoglicémia. A nível cardiovascular, os estudos LEADER (liraglutido) e SUSTAIN-6 (semaglutido) demonstraram reduções significativas nos episódios de enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, assim como redução na hospitalização por angina instável, revascularização coronária e na hospitalização por insuficiência cardíaca.^{30,31}

A perfusão intravenosa de exenatido demonstrou também melhorar significativamente a hiperglicémia induzida pelos GC, associando-se a um aumento da secreção de insulina e diminuição das concentrações de glucagon.^{30,32} Apesar dos benefícios demonstrados, a sua utilização associa-se a elevado custo e a sua aplicabilidade nos doentes com DM induzida pela corticoterapia ainda está em estudo.

Os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) constituem uma nova classe de antidiabéticos com um mecanismo de ação independente da insulina. Estes aumentam a excreção urinária de glicose, com redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica e diastólica. O estudo EMPA-REG estabeleceu vantagens a nível cardiovascular associadas à empaglifozina, demonstrando redução da mortalidade cardiovascular e de episódios de descompensação de insuficiência cardíaca. Os mecanismos para este benefício ainda não são claros.³³ A canaglifozina, através do estudo CANVAS, demonstrou também redução da mortalidade cardiovascular e ainda redução da progressão da albuminúria em doentes de elevado risco. Estes resultados promissores a nível cardiovascular foram confirmados em diversos estudos de prática clínica em contexto real.³⁴

No entanto, verificam-se alguns efeitos adversos, tais como infeções micóticas genitais, infeções do trato urinário e desidratação, principalmente em doentes idosos. Por outro lado, foram publicados dados contraditórios sobre o risco de amputações do membro inferior e fraturas ósseas, recomendando-se precaução na prescrição desta classe medicamentosa em doentes de elevado risco.^{35,36}

Além disso, ainda não existem estudos sobre o seu uso em doentes sob corticoterapia.

Insulina

A insulino terapia deve ser iniciada em doentes com hiperglicémia persistentemente ≥ 200 mg/dL e em doentes internados. Os esquemas a utilizar devem ser baseados no peso do paciente, padrão de refeições diárias, assim como o esquema posológico e tipo de GC administrado.^{24,25} A terapêutica com ADOs poderá ser mantida, caso não haja nenhuma contraindicação.^{23,24}

O esquema de insulino terapia prandial baseia-se na premissa de que a hiperglicémia secundária ao GC é predominantemente pós-prandial. Utilizando este esquema, devem ser realizadas três administrações diárias de insulina humana de ação curta ou análogos de ação rápida, coincidentes com as três principais refeições.³⁷

A dose inicial poderá atingir 0,1 U/kg por refeição, ajustada de acordo com a resposta glicémica e a quantidade de insulina suplementar necessária para corrigir a hiperglicémia pré-prandial: 0,04 U/kg por refeição com glicémias de 200-300 mg/dL; 0,08 U/kg por refeição quando os níveis são superiores a 300 mg/dL.^{4,26} No entanto, este esquema é raramente aplicado numa primeira abordagem, pois uma percentagem significativa de doentes encontra-se medicada com uma dose elevada de GC ou tem história pessoal de hiperglicémia intermédia. Nestes casos, deve ser adicionada

insulina humana de ação intermédia (NPH) ou análogo de ação lenta (glargina ou detemir). Esta poderá ser iniciada com a dose de 0,1 U/kg/dia. Se os níveis de glicémia persistirem acima de 300 mg/dL apesar das correções prandiais, o nível de insulina basal deve ser aumentado em 0,04 U/kg e 0,05 U/kg quando > 400 mg/dL.^{4,24,26}

Por outro lado, a insulino terapia pode basear-se no esquema posológico dos GC. Em doentes medicados com uma dose única matinal de GC de ação intermédia como a prednisolona, recomenda-se a administração de insulina NPH coincidente, uma vez que o pico e a duração da ação de ambos são semelhantes.²⁶ A dose inicial deve ser 0,4 U/kg de insulina NPH, com ajustes subsequentes dependendo da resposta. Por outro lado, em doentes com duas tomas diárias de GC de ação intermédia, uma toma diária de insulina NPH geralmente não é suficiente para manter um bom controlo glicémico. Nestes casos, deve-se realizar duas administrações diárias: uma antes do pequeno-almoço (2/3 da dose total) e uma antes do jantar (1/3 da dose total). Nestes casos pode-se também introduzir um esquema basal-bólus, sendo a dose total de insulina diária dividida da seguinte forma: 30% sob a forma de insulina basal e 70% sob a forma de insulina prandial distribuída pelas três principais refeições (Fig. 4).

Em doentes sob GC de ação longa como a dexametasona, a insulina NPH pode ser substituída por análogos de ação lenta como a insulina detemir ou glargina.²⁶

Ajuste da dose de insulino terapia: Nos doentes diabéticos sob insulino terapia prévia, o seu esquema deve ser mantido, com doses adicionais, de acordo com a seguinte tabela (Tabela 2).²⁹

Se possível, deve ser explicado ao doente ou cuidador, eventuais ajustes necessários nas doses de insulina. Estes devem ser feitos a cada 2-3 dias, de acordo com os valores glicémicos e os objetivos propostos.³⁸

O ajuste na dose de insulina deve ser feito em caso de alteração na dose de GC. Geralmente, a percentagem de insulina a ajustar corresponde a 50% da alteração da dose de GC. Por exemplo, se a dose de GC for reduzida ou aumentada em 50%, a dose de insulina deverá ser reduzida ou aumentada em 25%, respetivamente.²³

Em caso de suspensão da terapêutica com GC, os doentes sem história de DM prévia poderão suspender a insulino terapia. A decisão terapêutica nos doentes com DM prévia é feita tendo em conta o seu controlo metabólico. Os doentes com bom controlo metabólico poderão retomar o seu esquema prévio, enquanto os doentes com mau controlo metabólico beneficiam de ajuste terapêutico e vigilância mais rigorosa.³⁸

Novas Terapêuticas

O conhecimento aprofundado dos mecanismos e efeitos de sinalização intracelular dos GCs poderá ajudar a desenvolver novas classes de GC. Atualmente, considera-se que a transrepressão

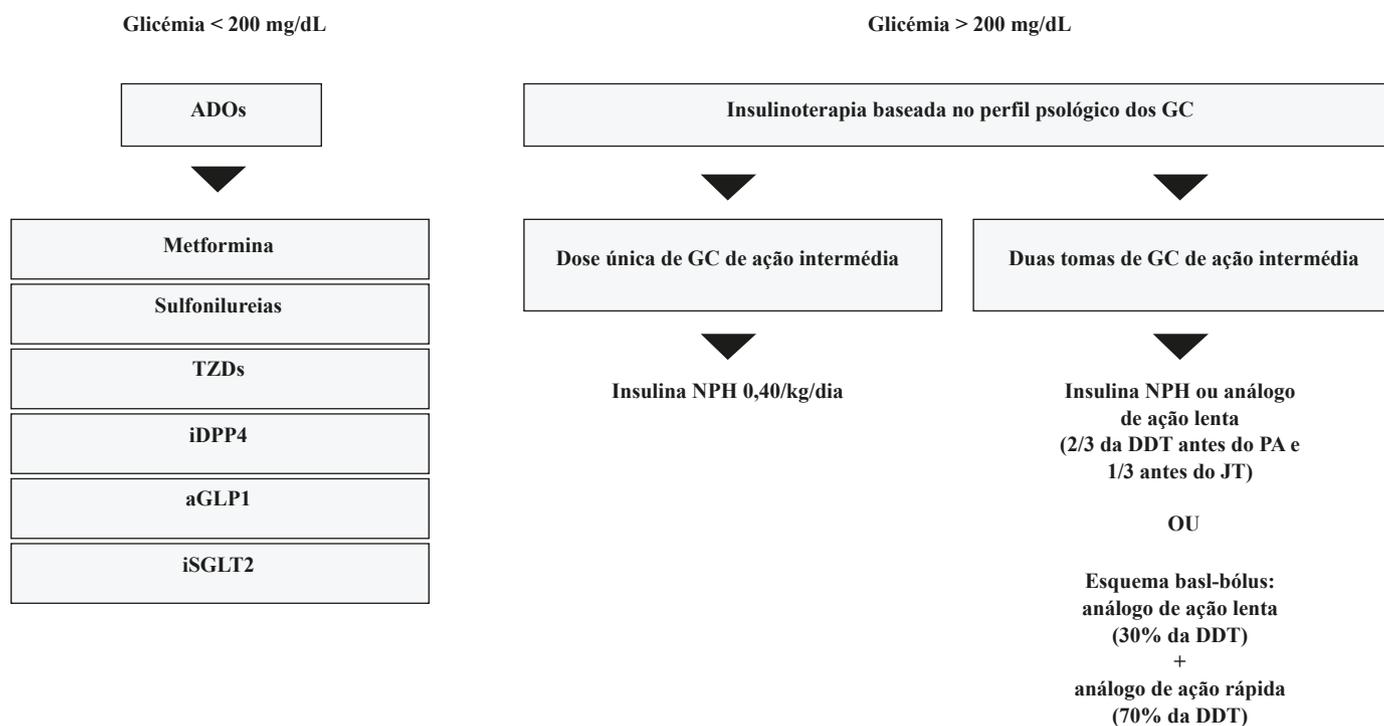


Figura 4. Algoritmo para tratamento da hiperglicémia induzida pela corticoterapia

DDT: dose diária total de insulina; PA: pequeno-almoço; JT: jantar

Tabela 2. Estimativa da dose de insulina de acordo com o peso do doente e dose de GC

Prednisolona (dose diária)	Dexametasona (dose diária)	Insulina NPH (UI/kg/dia)
10 mg	2 mg	0,1
20 mg	4 mg	0,2
30 mg	6 mg	0,3
> 40 mg	> 8 mg	0,4

de genes associados à atividade metabólica dos GC se associa à maioria dos seus efeitos terapêuticos, enquanto que a sua transativação é responsável pelos efeitos adversos. Baseado nestes conceitos, encontra-se em fase de desenvolvimento uma nova classe de GC, com resultados promissores em modelos animais. Visto que os efeitos hiperglicemiantes e imunossupressor têm diferentes mecanismos moleculares, o objetivo desta nova classe seria dissociar o efeito hiperglicemiantes, mantendo o efeito imunossupressor.^{39,40}

No entanto, os efeitos adversos dos GC não são explicados apenas pela transativação, mas também por ações não-genômicas, pelo que ainda são necessários mais estudos no sentido de desenvolver GC com menos efeitos a nível do metabolismo da glicose.⁴⁰

Conclusão

Os GC são fármacos amplamente utilizados atualmente numa grande variedade de patologias e constituem um fator de risco para o desenvolvimento de DM ou agravamento do perfil glicémico em doentes previamente diagnosticados. À medida que a utilização desta classe farmacológica vai aumentando, é expectável que a DM induzida pelos GC aumente também.

É necessária uma boa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à hiperglicémia induzida pelos GC, de maneira a realizar um diagnóstico precoce e tratar eficazmente estes doentes.

Na maioria dos casos, a insulina deve ser o tratamento de escolha, principalmente nos doentes com glicémia > 200 mg/dL, sob a forma de esquema prandial ou baseado no esquema posológico de GC. No entanto, a abordagem farmacológica deve também ter em conta as modificações do estilo de vida, não esquecendo os ADOs como opções terapêuticas alternativas.

Apesar da DM induzida pela corticoterapia ser uma entidade nosológica relativamente frequente, não existem atualmente diretrizes formais relativas ao seu diagnóstico e tratamento (com a exceção dos casos de DM pós-transplante). A elaboração de um algoritmo definido e estruturado serviria para ajudar os clínicos a elaborar uma abordagem prática para o seu diagnóstico e tratamento.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
- Rafacho A, Ortsater H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol.* 2014;24:223:R49–62. doi: 10.1530/JOE-14-0373.
- Gurwitz JH. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.* 1994;154:97.

- Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:18. doi: 10.1186/1758-5996-5-18.
- Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment: steroid-induced diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:96–102. doi: 10.1002/dmrr.2486.
- van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39:81–93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
- van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nassander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of -cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:729–35. doi: 10.1530/EJE-09-1034.
- Yasuda K, Hines E, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:910–5.
- Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest.* 1973;52:2774–82.
- van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJ, Ackermans MT, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011;54:2103–12. doi: 10.1007/s00125-011-2174-9.
- van Raalte DH, Kwa KA, van Genugten RE, Tushuizen ME, Holst JJ, Deacon CF, et al. Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism.* 2013;62:568–77. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.007.
- Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, et al. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol.* 2005;19:3001–22. doi: 10.1210/me.2004-0497.
- Haber RS, Weinstein SP. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance. GLUT4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone. *Diabetes.* 1992;41:728–35.
- Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005;48:2119–30. doi: 10.1007/s00125-005-1886-0.
- Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: Some unresolved issues. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:370–5.
- Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism.* 2011;60:1500–10. doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.012.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85–97. doi: 10.1038/nri2921.
- Mok C, To C, Yu K, Ho L. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus.* 2013;22:1135–41. doi: 10.1177/0961203313502864.
- Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:1–5.
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions: Consensus Recommendations for PTDM. *Am J Transplant.* 2014;14:1992–2000. doi: 10.1111/ajt.12850.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11–24.
- Ramirez S, Maaske J, Kim Y, Neagu V, DeLange S, Mazhari A, et al. The association between glycemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. *Endocr Pract.* 2014;20:894–900. doi: 10.4158/EP13463. OR.
- Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:631–45.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16–38. doi: 10.1210/jc.2011-2098.

25. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64–74.
26. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15:469–74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
27. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract*. 2006;105:c54–7.
28. van Genugten RE, van Raalte DH, Muskiet MH, Heymans MW, Pouwels PJ, Ouwens DM, et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:429–39. doi: 10.1530/EJE-13-0610.
29. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6:9–20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22. doi: 10.1056/NEJMc1611289.
31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 10;375:1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
32. Matsuo K, Nambu T, Matsuda Y, Kanai Y, Yonemitsu S, Muro S, et al. Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52:89–95.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377:644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
35. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:680–1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30257-7.
36. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:73–9. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
37. Pichardo-Lowden A, Fan C, Gabbay R. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011 ;17:249–60. doi: 10.4158/EP10220.RA.
38. Tamez-Perez HE. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015;6:1073-81. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1073.
39. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology*. 2013;154):993–1007. doi: 10.1210/en.2012-2045.
40. Strehl C, Buttgerit F. Optimized glucocorticoid therapy: Teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380:32–40. doi: 10.1016/j.mce.2013.01.026.



Caso Clínico

Struma Ovarii, um Diagnóstico Incomum: Caso-Clínico



Daniel Costa Santos^{a*}, Vitor Rocha^a, Hugo Gameiro^a, Miguel Allen^a, Diogo Sousa^a,
Diogo Marinho^a, Ana Cruz^a, Andreia Ferreira^a, Mariana Claro^a, José Augusto Martins^a,
Pierpaolo Cusati^b

^aServiço de Cirurgia Geral / Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, Santiago do Cacém, Portugal

^bServiço de Anatomia Patológica / Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, Santiago do Cacém Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-04-26

Accepted/Aceite: 2018-11-22

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Neoplasias dos Ovários

Struma Ovarii/diagnóstico

Struma Ovarii/diagnóstico por imagem

Keywords:

Ovarian Neoplasms

Struma Ovarii/diagnosis

Struma Ovarii/diagnostic imaging

R E S U M O

Struma ovarii é um teratoma ovárico com mais de 50% de tecido tiroideu e representa 1% dos tumores do ovário.

É geralmente assintomático e diagnosticado incidentalmente, mas pode causar sintomas abdominais e alterações da função tiroideia.

Apresentamos o caso clínico de doente do sexo feminino, 51 anos, seguida em consulta por massa anexial à direita, assintomática, de características benignas, com aumento progressivo de dimensões. Analiticamente sem alterações relevantes (nomeadamente função tiroideia e marcadores tumorais). A doente foi submetida a salpingo-ooforectomia unilateral. O exame histológico revelou predominância de tecido tiroideu, compatível com *struma ovarii*. Manteve-se assintomática e sem alterações analíticas no seguimento.

A raridade e características do *struma ovarii* levam a que, apesar de um elevado grau de suspeição, o diagnóstico seja realizado apenas após confirmação histológica. O tratamento é excisão cirúrgica e pode ser diferente na presença de células malignas.

Struma Ovarii, an Uncommon Diagnosis: Case-Report

A B S T R A C T

Struma ovarii is an ovarian teratoma with more than 50% of thyroid tissue and represents 1% of ovarian tumors.

It is usually asymptomatic and diagnosed incidentally, but it can cause abdominal symptoms and changes in thyroid function tests.

We present the case of a 51 year-old patient, who had an asymptomatic right adnexal tumor, with benign features and progressive growth. The blood tests (namely thyroid function and tumor markers) were normal.

The patient was submitted to unilateral oophorosalingectomy. Histology showed predominance of thyroid tissue, which is consistent with *struma ovarii*. The patient was asymptomatic on follow-up. *Struma ovarii* rarity and characteristics demand a high suspicion level, but the diagnosis is still histology-dependent. The treatment is surgical excision and can be different if malignant cells are present.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: costasantos.daniel@hotmail.com (Daniel Costa Santos)

Rua dr. Adriano Franco n°7

2530-148 Lourinhã

Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc180064>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Struma ovarii é um teratoma ovárico raro, em que mais de 50% do tecido corresponde a tecido tiroideu. É mais comum em mulheres entre os 40-60 anos de idade. Estatisticamente corresponde a 1% dos tumores do ovário e a cerca de 3% de todos os tumores dermóides.^{1,2} Maioritariamente é unilateral e benigno.³

Os sintomas podem ser inexistentes ou inespecíficos, sendo que muitas vezes o achado de massa anexial ou pélvica é incidentalmente feito por ecografia ou outro exame imagiológico.

Em 5% - 8% dos casos podem existir alterações da função tiroideia, nomeadamente hipertiroidismo, devido à produção exógena de hormonas tiroideias.^{1,2} Nestes casos, os níveis de hormona estimulante da tiróide (TSH) podem estar baixos e os de triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e tiroglobulina elevados.

Yoo *et al* mostraram que o diagnóstico pré-operatório por ecografia é possível em cerca de 12% dos casos, sendo que nos restantes o diagnóstico definitivo só foi estabelecido pelo exame histológico após ressecção cirúrgica da lesão.¹

Uma vez que o *struma ovarii* maligno é uma entidade rara (menos de 5% dos casos), o prognóstico desta patologia é favorável.^{1,3} Neste caso, o carcinoma papilar tiroideu é o mais frequente. O tratamento do *struma ovarii* maligno não é consensual e pode implicar ooforectomia contralateral, histerectomia e a realização de terapêutica adjuvante.¹

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 51 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, assintomática. Ao exame objectivo identificava-se massa palpável na fossa ilíaca direita, com cerca de 5 cm de diâmetro, indolor, com limites bem definidos, de superfície lisa e regular, consistência elástica, móvel em relação a planos superficiais, sem alterações da pele suprajacente.

Analiticamente apresentava CA 125 dentro dos limites da normalidade, sem alteração da função tiroideia ou outras alterações relevantes.

Dos exames imagiológicos realizados, destaca-se ecografia pélvica que revelou massa anexial direita, heterogénea, septada, com componente sólido, com cerca de 55 mm de maior diâmetro; e tomografia computadorizada que revelou lesão expansiva com cerca de 25x33 mm, em localização postero-lateral direita em relação

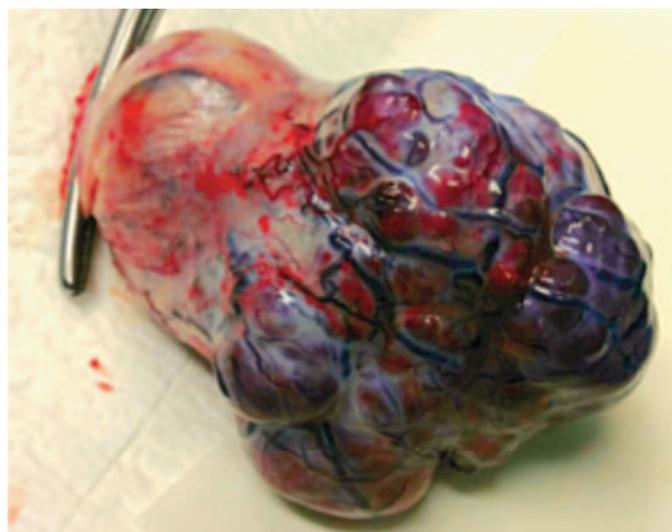


Figura 1. Teratoma ovárico - aspecto macroscópico semelhante a glândula tiróide.

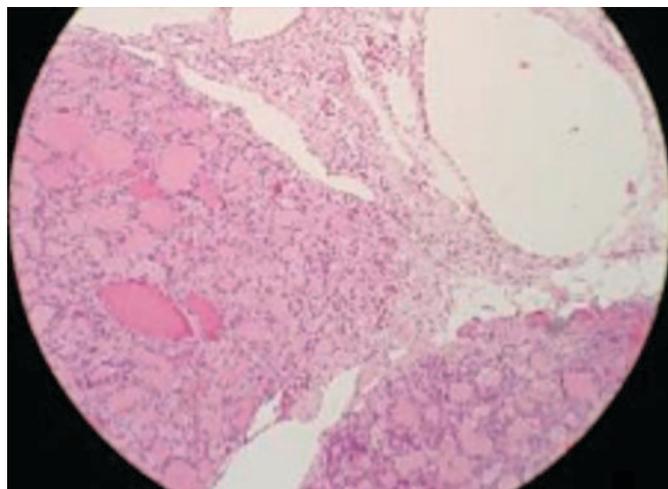


Figura 2. *Struma ovarii* - exame histológico. Microscopicamente idêntico a tecido tiroideu.

com o útero, com características lipídicas, e uma lesão com cerca de 67 mm de maior eixo, sólida, heterogénea, com características hiperdensas, sem evidência de hemorragia recente, ocupando toda a vertente posterior do corpo uterino, tendo plano de clivagem com o mesmo, aparentemente correspondentes a volumoso tumor dermóide anexial direito associado a formação fibromiomatosa uterina, com larga base de implantação uterina em topografia sub-serosa. Destaca-se ainda ausência de líquido ascítico, adenomegalias, metástases hepáticas e alterações dos anexos à esquerda.

Foi submetida a salpingo-ooforectomia à direita por laparotomia de Pfannenstiel, constatando-se volumoso teratoma ovárico (Fig. 1) e líquido ascítico, que se enviaram para exame anátomo-patológico, que revelou *struma ovarii* sem atipias celulares (Fig. 2), trompa de Falópio sem alterações e líquido ascítico sem células neoplásicas malignas.

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo a doente alta ao quarto dia pós-operatório. No seguimento a doente encontra-se sem queixas e com função tiroideia normal.

Discussão

Struma ovarii é um teratoma raro do ovário. É mais comum nas quarta e quinta décadas de vida e é frequentemente unilateral e benigno.^{2,4}

Os sintomas podem incluir aumento do perímetro e dor abdominal, presença de massa abdominal palpável, metrorragias, ascite, hipertiroidismo, entre outros, mas mais frequentemente apresenta-se como achado imagiológico incidental.^{1,3,5}

O diagnóstico diferencial de *struma ovarii* é feito com a generalidade dos tumores ováricos benignos e malignos, o que conduz frequentemente ao tratamento cirúrgico semelhante ao realizado na suposição diagnóstica de doença maligna.

O valor de CA 125, marcador tumoral de eleição para doenças malignas do ovário, é limitado, sendo que este pode estar alterado em outras doenças malignas (endométrio, mama, pulmão, intestino) e benignas ginecológicas.^{6,7} No caso apresentado, o valor de CA 125 encontrava-se dentro da normalidade, o que levou à decisão de ooforectomia unilateral (em oposição a histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia).

Apesar de não ser rotineiramente efectuado na presença de massa anexial, o estudo da função tiroideia (T3 e T4 livres, TSH, tiroglobulina e anti-corpo anti-tiroglobulina) deve ser realizado

quando há suspeita de *struma ovarii* hormonalmente ativo. Além disso, esta avaliação analítica é fundamental para prevenção de tempestade tiroideia, complicação que pode ocorrer como consequência do tratamento cirúrgico. Na maioria das séries de casos encontrados na literatura, como as descritas por Mandic *et al* e Yoo *et al*, não foram encontradas alterações analíticas da função tiroideia no pré e pós-operatório, como no caso clínico por nós apresentado.

Deve-se suspeitar de *struma ovarii* hormonalmente ativo na presença de hipertiroidismo persistente (> 3 a 6 meses) com valores elevados de tiroglobulina, na ausência de bócio e de focos de hiper captação cervical na cintigrafia.

Como demonstrado no trabalho de Joja *et al*, o diagnóstico pré-operatório de *struma ovarii* é possível utilizando cintigrafia de corpo inteiro com I_{131}/I_{123} , que revela a presença de tecido tiroideu ectópico no ovário, bem como a presença de doença metastática, se for esse o caso.⁸

O *struma ovarii* maligno é uma entidade rara e, se presente, corresponde a carcinoma diferenciado tiroideu: papilar (mais frequente) e folicular.⁹

Segundo a revisão levada a cabo por Williams *et al* em 2016¹⁰ o tratamento da forma benigna consiste em exérese cirúrgica simples; no caso de *struma ovarii* maligno o tratamento pode consistir em exérese cirúrgica simples (doentes em idade fértil com lesões localizadas) ou na cirurgia mais radical, comportando histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral (doentes em idade pós-menopausa ou com extensão extra-ovárica).

Relativamente à terapêutica adjuvante, apesar de não ser consensual, recomenda-se o tratamento com I_{131} no caso de tumores com dimensão > 2 cm, doença extra-ovárica ou com características histológicas de maior agressividade tumoral, implicando tireoidectomia total prévia. Esta terapêutica, além de permitir o tratamento de doença metastática e residual, facilita na monitorização da atividade da doença (medindo a tiroglobulina sérica à semelhança dos casos de carcinoma da tiróide). A terapêutica supressora de tiroxina é a escolha de eleição no caso de *struma ovarii* maligno de dimensões < 2 cm, com localização exclusiva no ovário e sem fatores histológicos de mau prognóstico.¹¹

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, Chang SJ, Ryu HS, Kim HS. Clinical characteristics of struma ovarii. J Gynecol Oncol. 2008; 19:135-8. doi: 10.3802/jgo.2008.19.2.135.
2. Vaz I, Ferreira V, Godinho C, Ramos U. Struma ovarii: um achado incidental. Acta Obstet Gynecol Port. 2014; 8: 411-3.
3. Mandic A, Tesic M, Rajovic J, Vujkov T, Zivaljevic M, Mihajlovic O, et al. Ovarian teratomas: Struma ovarii. Arch Oncol. 2001; 9: 189-91.
4. Carvalho R, Cintra M, Matos P, Campos P. Cystic struma ovarii: a rare presentation of an infrequent tumor. Rev Paulina Med. 2000; 118: 17-20.
5. Deshpande H, Balkawade N, Gore C, Deshpande A. Struma ovarii: A rare case report. Int J Pharm Biomed Sci. 2012; 3: 152-4.
6. Friedrich OL, Sinn HP, Sohn C, Eichbaum M. Giant struma ovarii. Arch Gynecol Obstet. 2013; 287:399-400. doi: 10.1007/s00404-012-2533-x.
7. Leung, YC, Hammond IG. Limitation of CA 125 in the pre-operative evaluation of a pelvic mass: Struma ovarii and ascites. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1993; 33: 216-7.
8. Joja I, Asakawa T, Mitsumori A, Nakagawa T, Akaki S, Yamamoto M, et al. I131 uptake in nonfunctional struma ovarii. Clin Nucl Med. 1998; 23: 10-2.
9. Dardik R, Dardik M, Westra W, Montz F. Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. Gynecol Oncol. 1999; 73:447-51.
10. Williams H, Salinas E, Savage E, Samuelson M, Goodheart M. Malignant struma ovarii with insular carcinoma: A report and literature review. Gynecol Oncol. 2016; 18: 1-3. doi: 10.1016/j.gore.2016.08.003.
11. Oudoux A, Leblanc E, Gauthier-Kolesnikon H. Treatment and follow-up of malignant struma ovarii: regarding two cases. Gynecol Oncol Rep. 2016; 17:58-9. doi: 10.1016/j.gore.2016.05.014.



Caso Clínico

Retroperitoneal Teratoma: A Differential Diagnosis of Adrenal Adenoma



Monica Laureano * ^a

^a Serviço de Cirurgia 2, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-09-01

Online: 2019-09-30

Keywords:

Adrenalectomy

Retroperitoneal Neoplasms/diagnostic imaging

Retroperitoneal Neoplasms/surgery

Teratoma

Palavras-chave:

Adrenalectomia

Neoplasias Retroperitoneais/cirurgia

Neoplasias Retroperitoneais/diagnóstico por imagem

Teratoma

A B S T R A C T

Case report of a 28-year-old female patient, presenting with a left dorso-lombar pain, with a few months evolution. During the investigation a left adrenal lesion has been found, confirmed by computed tomography.

Laparoscopic left adrenalectomy was performed. Intraoperatively, a posterior abdominal wall nodule was found, independent of the left adrenal gland and kidney. Histopathologic examination revealed a mature cystic teratoma.

Teratomas are congenital tumors, derivate from the three germ layers and are typically located in the gonads. Retroperitoneal teratomas are a rare clinical entity, usually found in children.

The diagnosis of this kind of tumors is a challenge, it is a rare entity in adults and surgical excision is the only definitive treatment.

Teratoma Retroperitoneal: Um Diagnóstico Diferencial de Adenoma Adrenal

R E S U M O

Caso clínico de uma paciente de 28 anos que apresentava dor dorso-lombar esquerda com alguns meses de evolução. Realizou estudo ecográfico que identificou uma lesão na glândula suprarrenal esquerda, confirmada por tomografia computadorizada.

Foi realizada adrenalectomia esquerda laparoscópica. Intraoperatoriamente identificou-se um nódulo na parede abdominal posterior, independente da glândula suprarrenal e do rim esquerdo. O exame histopatológico revelou um teratoma cístico maduro.

Os teratomas são tumores congénitos que derivam das três camadas germinativas, localizados habitualmente nas gónadas. Os teratomas retroperitoneais são raros e geralmente são detectados em crianças.

O diagnóstico destes tumores é um desafio, são uma entidade rara nos adultos e a sua excisão cirúrgica é o único tratamento definitivo.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: monicalaureano@sapo.pt (Monica Laureano)

Centro Hospitalar de Leiria

Rua das Olhalvas

2410-197 Leiria

<https://doi.org/10.26497/cc180038>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Teratomas are uncommon neoplasms derived from the three germ cell layers. They are congenital and usually arise from the gonads. Extragonadal teratomas tend to occur in midline structures as the anterior mediastinum, retroperitoneum, sacrococcygeal region and pineal gland.¹

Primary retroperitoneal teratomas account for only 1% - 11% of retroperitoneal neoplasms.² They occur mainly in infancy and childhood and are rare in adults.³ They constitute less than 4% of all extra-gonadal teratomas with only partly described in adults.⁴

We report a case of a retroperitoneal teratoma that was mistaken by an adrenal adenoma in the diagnostic workup.

Case Report

A 28-year-old female with known diabetes mellitus type 1 presented with a left dorso-lumbar pain for a few months, a mild hypertension and a difficult diabetic control. Abdominal ultrasound revealed a 3 cm nodular formation, apparently on the left adrenal gland. Abdominal computed tomography (CT) confirmed a nodule arising from the left adrenal gland, well delimited, with 25x38 mm, homogenous, suggestive of an adrenal adenoma (Fig.1).

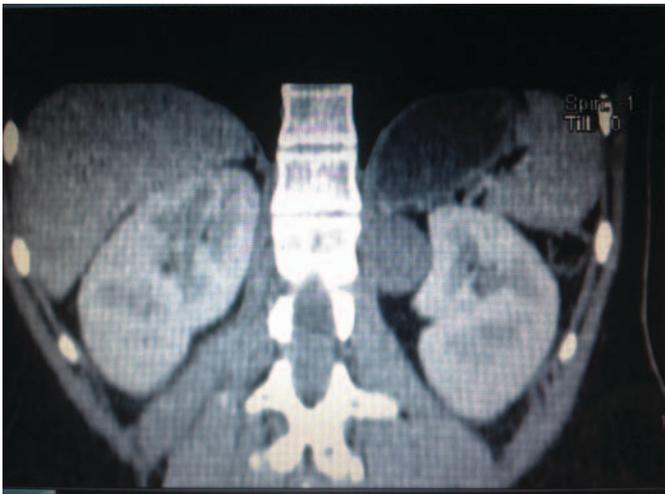


Figure 1. Coronal CT scan cut showing a nodule arising from the left adrenal gland

The biochemical markers used to identify a functioning adrenal tumor showed a slightly elevated plasma cortisol 30.31 ug/dL (N: 4.3-22.4) with the other analysis within normal values (adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 19.9 ng/L (N: <46), androstenedione 3.04 ng/mL (N: 0.5-4.7), dehydroepiandrosterone sulfate 37.4 ug/dL (N: 25.9-460.2), rennin 1.78 ng/mL/h (N: 0.8-2.5), aldosterone 0.8 ng/dL (N: 1-16), vanilmandelic acid 1.60 mg/24 h (N: 1.8-6.60), urinary metanephrines 425 ug/24 h (N: 329-1263) urinary cortisol 12.3 ug/24 h (N: < 43.0).

Since the nodule was near 4 cm, the patient had back pain and mild hypertension, a laparoscopic adrenalectomy was performed. Subsequently, a nodular lesion was identified, localized posteriorly to the adrenal gland, in the posterior abdominal wall, with the same characteristics described on the CT. The tumor and adrenal gland were excised and bagged removed.

The adrenal gland had macroscopic and microscopic normal aspects. The tumor measured 3.5x3.0x2.5 cm, encapsulated, with smooth surface. Histopathological examination revealed a mature cystic teratoma with multiple tissues such as pseudo stratified cili-

ated epithelium, mucous glands and cartilage (Fig.s 2,3 and 4).



Figure 2. Specimens picture: adrenal gland on the left and tumor on the right

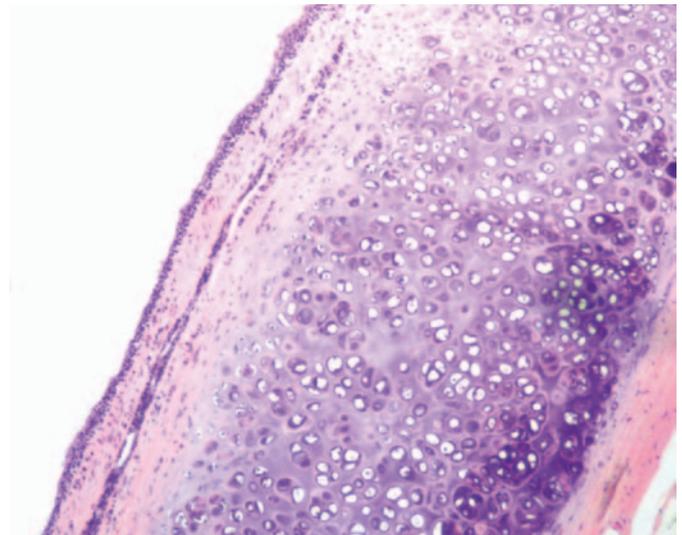


Figure 3. Microscopic aspect of teratoma with pseudostratified epithelium and cartilage

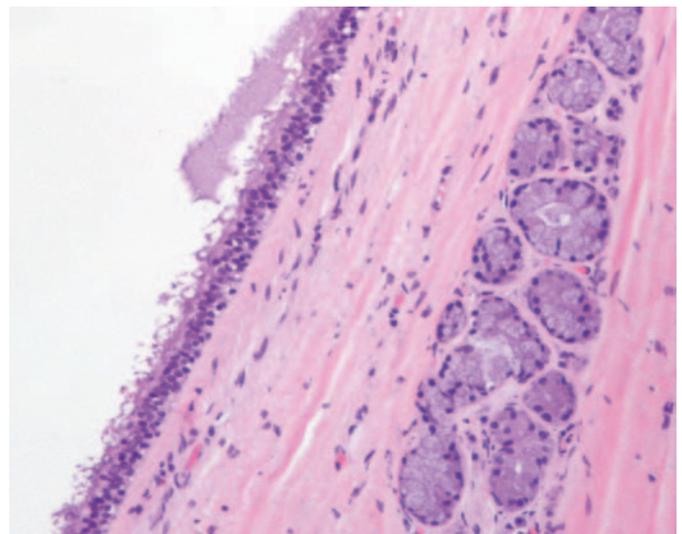


Figure 4. Microscopic aspect of teratoma with mucous glands

As retroperitoneal teratomas are usually secondary tumors, the abdominal CT and chest X-ray images taken prior to surgery were re-examined for evidence of a primary tumor. However, no lesions were found apart from the described one, confirming the diagnosis of a primary retroperitoneal teratoma.

Postoperative course has been uneventful with discharge on the third post-op day. Three-years follow-up has been done without any signs or symptoms of relapse, with no hypertension and controllable glycaemia.

Discussion

Teratoma is a germ cell tumor derived from totipotential cells, which comprises tissues originating from more than one germ cell layer, usually all three, and virtually giving rise to all tissues. Most teratomas are found in gonads. Nevertheless, many extragonadal sites have been reported, including the mediastinum, sacrococcygeal region, pineal gland and retroperitoneum.⁵

Retroperitoneal teratomas are rare in adults and most often located near the upper pole of the kidney, mostly on the left side.⁶

Retroperitoneal teratomas are usually asymptomatic except when compression of the surrounding structures occurs. Patients with compressive symptoms may present with back pain, gastrointestinal or genitourinary symptoms.⁶ Our patient symptoms probably resulted from lesion growth, compressing the paravertebral muscular fibers or nerves and also from the compression over the kidneys pedicle.

The differential diagnosis of retroperitoneal teratomas include ovarian tumors metastasis, renal cysts, adrenal tumors, retroperitoneal fibromas, retroperitoneal sarcomas, hemangiomas, xanthogranulomas, enlarged lymph nodes and perirenal abscesses.^{7,8}

Teratomas are classified into mature and immature teratomas based on the maturation of their constituents. Mature teratomas, like the one in our patient, are benign, commonly found in females and highly variable on histology. Being made up of well differentiated parenchymal tissue, they can be solid, cystic or mixed. Mature cystic teratomas may even consist of partially to complete well-developed organ systems. In contrast, immature teratomas are solid and made up of immature (undifferentiated) parenchymal tissue. They can be possibly benign, possibly malignant or frankly malignant. Any constituent can undergo malignant transformation and benignity cannot be ascertained until specimen examination, therefore, these tumors must be surgically removed.⁹⁻¹¹

The majority of retroperitoneal teratomas are secondary neoplasms with male preponderance. Primary retroperitoneal teratomas are extremely rare neoplasms and pediatric age groups are more involved, with female incidence twice that in male. Such teratomas rarely occur in adults and are often mistaken for other adrenal neoplasms⁶ which happened with our patient.

Surgical excision, both by open surgery or by laparoscopy, is the mainstay of treatment and confirms the diagnosis. Laparoscopic excision is feasible and offers the advantage of being less morbid and ensuring an early return to work.^{12,13} The prognosis is excellent with nearly 100% survival rate after complete excision.⁹

Regardless of the benign nature of mature teratomas, malignant transformation is a possibility and, therefore, close follow-up is required.¹⁴ There are no consensus guidelines of follow-up on this kind of tumors in the literature. We did clinical examination and annual ultrasound with no signs of relapse so far.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

- Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, Johnstone PA. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol.* 2004;86:107-13.
- Wang RM, Chen CA. Primary retroperitoneal teratoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:707-8.
- Gupta R, Reddy Y, Gupta R, Welsh JS, MAdani A, Hosmane NS. Primary benign cystic retroperitoneal teratoma in an asymptomatic adult. *Biochem Biophys J Neutron Ther Cancer Treat.* 2013;1: 5-7.
- Lukanovic A, Patrelli TS. Retroperitoneal mass with ischiorectal fossa extension: diagnosis, clinical features and surgical approach. A literature review starting from a rare clinical case of primary retroperitoneal dermoid cyst. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:709-13.
- Mardi K, Sharma S, Sood S. Mature cystic teratoma involving the left adrenal gland with complete colonic wall formation in a 24-year-old female: A rare case report. *Clin Cancer Invest J.* 2015; 1: 47-9.
- Lambrianides AL, Walker MM, Rosin RD. Primary retroperitoneal teratoma in adults. *Urology.* 1987;29:310-2.
- Pantoja E, Lobet R, Gonzalez-Flores B. Retroperitoneal teratoma: a historical review. *J Urol.* 1976;115:520-3.
- Pandya JS, Pai MV, Muchhala S. Retroperitoneal teratoma presenting as acute abdomen in an elderly person. *Indian J Gastroenterol.* 2000;19:89-90.
- Khiyami A, McHenry CR. Retroperitoneal cystic teratoma masquerading as an incidentally discovered adrenal mass. *Endocr Pract.* 2011;17:e130-4. doi: 10.4158/EP11183.CR.
- Bhatti A, Al-Hindi H, Azzam A, Amin T, Abu-Zaid A. Mature (benign) cystic retroperitoneal teratoma involving the left adrenal gland in a 22-year-old male: a case report and literature review. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:610280. doi: 10.1155/2013/610280.
- Yadav R, Kataria K, Balasundaram P, Karak AK. Mucinous cystadenocarcinoma arising in an ectopic kidney simulating a retroperitoneal dermoid cyst: a rare tumour presenting as a diagnostic dilemma. *Malays J Pathol.* 2013;35:95-8.
- Chen JC, Khiyami A, McHenry CR. Retroperitoneal cystic teratoma masquerading as an incidentally discovered adrenal mass. *Endocr Pract.* 2011;17:e130-4. doi: 10.4158/EP11183.CR.
- Castillo OA, Vitagliano G, Villetta M, Arellano L, Santis O. Laparoscopic resection of adrenal teratoma. *JLS.* 2006;10:522-4.
- Okulu E, Ener K, Aldemir M, Isik E, Irkkan C, Kayigil O. Primary mature cystic teratoma mimicking an adrenal mass in an adult male patient. *Korean J Urol.* 2014;55:148-51. doi: 10.4111/kju.2014.55.2.148.



Caso Clínico

Decompensated Diabetes Mellitus: Beyond Therapy Non-Compliance and Disease Progression



Carlos Tavares Bello*^a, João Sequeira Duarte^a, Carlos Vasconcelos^a

^aEndocrinology Department of Hospital de Egas Moniz, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2019-02-10

Online: 2019-09-30

Keywords:

Adenocarcinoma

Diabetes Mellitus, Type 2

Hyperglycemia

Pancreatic Neoplasms

Palavras-chave:

Adenocarcinoma

Diabetes Mellitus Tipo 2

Hiperglicemia

Neoplasias do Pâncreas

A B S T R A C T

Decompensated diabetes mellitus is a common clinical event with variable severity. Clinicians should actively pursue the decompensating precipitant. Infections, vascular events, progression of beta cell dysfunction and poor adherence to treatment are among the most common causes. The authors report on a case of a 59-year-old male, with known type 2 diabetes that presented to the emergency department with severe hyperglycemia. Clinical case investigation revealed a pancreatic adenocarcinoma as the cause of the glycemic decompensation. The case is noteworthy for the rarity and severity of the clinical entity and reminds the busy clinician of this uncommon association.

Diabetes Mellitus Descompensada: Para Além do Incumprimento Terapêutico e Progressão da Doença

R E S U M O

A diabetes *mellitus* descompensada é uma ocorrência comum na prática clínica com gravidade e consequências variadas. A causa da descompensação deverá ser sempre investigada, sendo mais frequentemente precipitada por infeções, eventos vasculares agudos, progressão da doença (falência da célula beta) e/ou incumprimento terapêutico. Os autores descrevem o caso de um doente de 59 anos com história conhecida de diabetes *mellitus* tipo 2 que recorreu ao Serviço de Urgência por hiperglicemia grave. A investigação revelou a presença de um adenocarcinoma pancreático como a causa da descompensação glicémica. O caso é relevante pela raridade da neoplasia do pâncreas como causa da descompensação glicémica e serve para relembrar ao clínico esta rara associação.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: bello.carlos04@gmail.com (Carlos Tavares Bello)

Rua da Junqueira 126,

1349-019 Lisboa

<https://doi.org/10.26497/cc180035>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is an exceedingly common disease with an estimated prevalence of 13.3% in the Portuguese population.¹ It is characterized by elevated blood glucose levels and is associated with micro and macrovascular complications. Acutely, diabetes may present with hyperglycemic emergencies namely diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state.²

Fortunately, the pharmacological armamentarium for glycaemic control has significantly expanded in the last decade, being able to reduce the incidence of acute and chronic complications of DM.² Nevertheless, many patients still suffer from acute severe hyperglycemia that may not be totally preventable. Severe infections such as pneumonia, pyelonephritis and foot infections occur more frequently in diabetic patients. The cytokine release and stress state often generate a state of insulin resistance and acute hyperglycemia. Additionally, medications such as corticosteroids, second generation antipsychotics and pasireotide also negatively affect glycaemic control. Finally, both acute vascular events and pancreatitis are also common causes of disease decompensation. Apart from these intercurrent illnesses, other factors may underlie decompensation, such as treatment non-compliance, namely omission of insulin therapy, which is unfortunately frequent.³

Disease progression is inevitable, being insulin therapy required in a significant number of patients with type 2 DM. Although new pharmacological agents have been shown to protect beta cells and delay its exhaustion, current treatment algorithms still recommend a step-wise approach once the treatment target is no longer obtained with the currently employed strategy.² As such, regular patient follow up is warranted in order to anticipate and prevent decompensation.²

Accelerated disease progression, refractory to non-insulin regimens, may occur and warrant investigation of an underlying cause. Neoplastic disease, namely pancreatic cancer, is a recognized cause of new onset severe hyperglycemia.⁴ The authors report on a case of a diabetic patient presenting with severe hyperglycemia due to an underlying pancreatic adenocarcinoma.

Case Report

A 59-year-old male, with past medical history of type 2 DM (diagnosed 5 years ago and without any macrovascular or microvascular complications), hypercholesterolemia, active smoking (40 pack-year) and cured hepatitis C infection, treated with metformin (1.5 g/day) and simvastatin (20 mg/day) presented to the emergency department with polyuria, polydipsia, vomiting and weight loss with 3 days duration. He also described 9% weight loss over the last 2 months. No abdominal pain, diarrhea, cough, dyspnea, urinary symptoms, skin changes were reported. Upon admission, the patient was hemodynamically stable, tachycardic, afebrile, eupneic, dehydrated and presented with a body mass index of 20.6 kg/m². Admission laboratory parameters are presented in Table 1.

Chest X-ray, electrocardiogram, serum lipase and cardiac enzymes were unremarkable. Vigorous intravenous hydration (normal saline with potassium supplements) and insulin infusion were given, which led to a clinical and biochemical improvement.

After hyperglycemic hyperosmolar state resolution, subcutaneous basal bolus insulin scheme was introduced, rendering the patient euglycemic with low insulin requirements (total daily insulin dose of 26 units). Admission hemoglobin A1c was 11.3% and C peptide of 2.5 ng/mL (RR 1.1-4.4 ng/mL). Urinary and

Table 1. Admission laboratory parameters

Parameter	Admission	Reference range (RR)
Plasma Glucose (mg/dL)	764	72-106
Serum Osmolality (mosm/kg)	334	285-295
Creatinine (mg/dL)	3.38	0.7-1.2
Urea (mg/dL)	138	13-43
Sodium (mmol/L)	121	135-145
Potassium (mmol/L)	3.87	3.5-4.5
Chloride (mmol/L)	<60	98-107
pH	7.46	7.35-7.45
Bicarbonate (mmol/L)	49.1	21-28
Base excess (mmol/L)	25.3	-2 to +3
pCO ₂ (mmHg)	49	35-45
pO ₂ (mmHg)	60	75-100
Leucocytes (x10 ⁹)	22.2	4-10
Neutrophils (%)	88	40-80
CRP (mg/dL)	0.3	<0.5
Hemoglobin (g/dL)	16.5	13-17

CRP – C-reactive protein

blood cultures were negative and leucocyte count and renal function markers soon normalized with supportive care alone. As no obvious precipitant had been identified, an abdominal ultrasound was requested, which revealed a heterogeneous nodule in the pancreatic tail with irregular borders (Fig. 1). Abdominal contrast enhanced computed tomography (CT) documented an isodense, non-enhancing pancreatic mass with 55x50 mm with celiac trunk and splenic vessel involvement (Fig. 2). Additionally, the lesion led to extrinsic duodenal compression with could also have explained

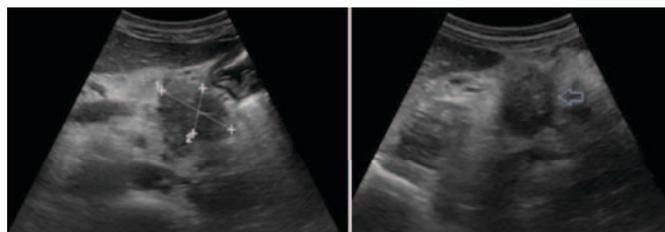


Figure 1. Abdominal ultrasound showing an hypoecogenic nodule with irregular borders and heterogeneous content in the pancreatic tail with 43x25 mm (blue arrow).

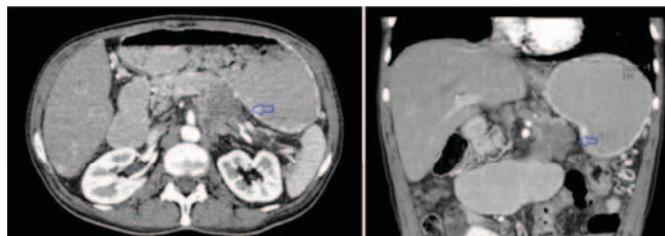


Figure 2. Abdominal CT scan after contrast enhancement showing a 55x50 mm hypodense mass, located in the transition from the pancreatic body to its tail (blue arrow). It has irregular borders and exhibits an exophytic growth pattern, involving the celiac trunk and splenic vein.

the vomiting. Celiac and mesenteric lymph node and peritoneal involvement was also seen with no additional suspected metastat-

ic disease. Endoscopic ultrasound-guided biopsy was consistent with well differentiated pancreatic adenocarcinoma. Due to the advanced disease stage, palliative chemotherapy was proposed. The patient never began this treatment due to performance status deterioration. This fact led patient's demise within 1 month after initial diagnosis.

Discussion

Pancreatic adenocarcinoma is the most common pancreatic malignancy, accounting for 85% of pancreatic cancers. It is a rare neoplasm, with an estimated incidence of 1 to 10 per 100 000 people.⁵ A male gender predilection has been documented, and the median age at diagnosis is 71 years.⁵ Risk factors include smoking, obesity, diabetes mellitus, chronic pancreatitis and some genetic syndromes such as hereditary pancreatitis, Peutz-Jeghers, Lynch, familial atypical multiple mole and melanoma, and hereditary breast and ovary cancer syndromes. The neoplastic masses often arise in the pancreatic head (60%-70%), less frequently affecting the body or tail (20%-25%).⁶

Despite being an aggressive malignancy, pancreatic adenocarcinomas usually have an initial subclinical course, becoming clinically evident late in the disease course due to space occupying effects or widespread metastatic disease.⁷ Pancreatic head tumors may become symptomatic earlier than body/tail lesions, commonly giving rise to obstructive jaundice.⁸ Regardless of the location, abdominal pain, anorexia, asthenia and weight loss herald more advanced disease and are associated with a dismal prognosis.⁸

No cost-effective screening protocols have been created due to the absence of a satisfactory biochemical early disease marker and unfeasibility of population-based imaging screening protocols for a rare disease.⁹ Pannala R *et al* have purposed a promising screening protocol that still lacks validation.⁴ Diagnosis may be suggested by ultrasound or cross sectional imaging, (CT-scan and magnetic resonance imaging) findings, being often confirmed by endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration cytology, which has a high sensitivity and specificity for malignancy (85% and 98% respectively).^{6,10} Tumour markers such as CA19-9 and CEA lack sensitivity and specificity and are not useful for diagnosis, being mostly used for follow up when elevated levels are seen in patients with known disease.⁶

Treatment relies on en bloc surgical removal, often requiring a pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure) by an experienced hepatobiliary surgeon. Due to the high rate of disease persistence and recurrence after surgery alone, adjuvant systemic chemotherapy and chemoradiotherapy are frequently employed to reduce risk of metastatic and locoregional disease, respectively.⁶ Prognosis is dismal (5 year survival of 5%) due to the usual advanced stage at disease diagnosis (50% present with metastatic disease, 29% with locoregional spread and only 3% with disease confined to the pancreas), low rate of neoplasm resectability (<15%) and high rate of metastatic spread.^{6,11}

Diabetes mellitus and pancreatic cancer seem to have a bidirectional interaction. On the one hand, diabetes has been considered a risk factor, with an estimated odds ratio of 1.8 for pancreatic malignancy.⁴ In fact, up to 80% of patients with pancreatic cancer have diabetes.¹² However, the risk of pancreatic cancer among diabetics shows an inverse trend with diabetes duration, being the association highest for patients with diabetes with less than 2 years of duration.⁴ On the other hand, pancreatic cancer may cause glucose intolerance and diabetes. The latter has been supported by many studies that further report glycemic profile improvement

after effective tumor treatment.⁴ The underlying mechanisms are not known, although evidence favors the presence of a humoral factor that gives rise to insulin resistance and beta-cell dysfunction, rather than pancreatic tissue destruction.⁴

Although new onset diabetes may herald the presence of pancreatic cancer, universal screening is not considered to be cost effective since the prevalence of pancreatic cancer is less than 1% in the newly diagnosed diabetic population.¹³ Nevertheless, upon new onset diabetes or severe glycemic decompensation in a patient with previously controlled diabetes, the absence of diabetes risk factors or of a clear precipitant should always make the clinician consider the possibility of an underlying pancreatic malignancy.

Take Home Messages:

- Pancreatic cancer is a rare malignancy with a dismal prognosis.
- Pancreatic cancer and diabetes are bidirectionally related. Diabetes is a risk factor for pancreatic cancer and the latter is a known cause of diabetes.
- Most patients with pancreatic cancer suffer from diabetes (up to 80%).
- Less than 1% of patients with new onset diabetes have pancreatic cancer.
- Pancreatic neoplasm should be considered as a possible precipitant of hyperglycemic crisis in the absence of the usual culprits (infection, cardiovascular events, pancreatitis, treatment non-compliance) and in the presence of cancer risk factors.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed

References

1. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números - O Ano de 2015. Lisboa: OND; 2016.
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017; 40 (Suppl): S1-S135.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
4. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. Lancet Oncol. 2009;10:88-95. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70337-1.

5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
6. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1039-49. doi: 10.1056/NEJMra140419
7. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 1999;10:(Suppl 4):82-4.
8. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7:189-97.
9. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51:64-74. doi: 10.1002/mc.20771.
10. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:319-31. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.049.
11. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007;8:773–83.
12. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2003;2:4.
13. Chari ST, Liebson CL, de Andrade M, Rabe KG, Ransom JE, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129:504–11. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Insuficiência Corticossuprarrenal Primária



Lígia M Ferreira^{a*}, Inês Dias^b, Rita Cardoso^c, Joana Serra Caetano^c, Isabel Dinis^c,
Alice Mirante^c

^a Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal

^b Departamento de Pediatria, Trofa Saúde Hospital Gaia, Portugal

^c Unidade de Endocrinologia, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-07-29

Accepted/Aceite: 2018-01-23

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Doença de Addison/diagnóstico

Doença de Addison/tratamento

Insuficiência Adrenal

R E S U M O

A insuficiência corticossuprarrenal é uma doença endócrina rara, caracterizada pela produção inadequada de hormonas do córtex suprarrenal. Pode ser primária, por doença intrínseca do córtex suprarrenal, em que a destruição autoimune das glândulas suprarrenais é a segunda causa mais frequente em idade pediátrica; ou central, causada por alterações na produção ou ação da hormona adrenocorticotrópica. As manifestações clínicas podem ser muito subtis e inespecíficas, requerendo um alto grau de suspeição para o seu diagnóstico. Os autores apresentam o caso de um adolescente do sexo masculino, de 16 anos, com diagnóstico prévio de perturbação do comportamento alimentar e que se apresentou no serviço de urgência em crise adrenal. Após investigação subsequente foi feito o diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal aguda autoimune. Iniciou terapêutica de substituição com boa evolução clínica e laboratorial.

Keywords:

Addison Disease/diagnosis

Addison Disease/therapy

Adrenal Insufficiency

Primary Adrenal Insufficiency

A B S T R A C T

Adrenal insufficiency is a rare endocrine disorder characterized by impaired synthesis and release of adrenocortical hormones. It can be primary, resulting from intrinsic disease of the adrenal cortex, in which autoimmune destruction of the adrenal glands is the second most common cause in children; or central, caused by impaired production or action of adrenocorticotrophic hormone. Clinical manifestations can be very subtle, requiring a high degree of suspicion for diagnosis. The authors present the case of a 16-year-old male, who had been previously diagnosed with an eating disorder and presented in the emergency room in adrenal crisis. After further investigation, the diagnosis of an acute autoimmune adrenal insufficiency was done. Substitution therapy was introduced with favorable outcome.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ligiamferreira@gmail.com (Lígia M. Ferreira)

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Av. Rei D. Duarte

3504-509 Viseu

<https://doi.org/10.26497/ao180008>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A insuficiência corticossuprarrenal pode ser primária, quando resulta de uma doença intrínseca do córtex suprarrenal (disfunção ou destruição bilateral); ou central, causada pela produção ou ação deficiente da hormona adrenocorticotrófica (ACTH).¹

A incidência de insuficiência corticossuprarrenal primária (ICP) em crianças é desconhecida. A maioria das vezes é causada por defeitos genéticos, que habitualmente, se manifestam durante a infância,² sendo a hiperplasia congénita da suprarrenal a causa mais comum.^{1,3-5} Outras causas implicadas em idade pediátrica, incluem a lesão das glândulas suprarrenais por destruição autoimune; infeções; doenças dos peroxissomas, como a adrenoleucodistrofia; ou a hipoplasia das glândulas suprarrenais.¹

As manifestações clínicas da insuficiência corticossuprarrenal podem ser muito subtis, incluindo cansaço e queixas gastrointestinais (náuseas e vômitos). Uma vez que a sintomatologia é inespecífica, o diagnóstico é muitas vezes atrasado, podendo resultar num quadro clínico de crise adrenal, com risco de vida.^{3,6}

O passo inicial no diagnóstico laboratorial de insuficiência corticossuprarrenal é a medição de cortisol sérico e da ACTH. Se a concentração da ACTH é elevada e o cortisol sérico é baixo, aumenta fortemente a suspeita de deficiência de glucocorticoide, que deve ser sujeita a confirmação com um teste de estimulação de ACTH.^{3,6,7}

Quando é feito o diagnóstico de ICP, é importante identificar a causa subjacente, pelo que outros exames complementares devem ser realizados.^{6,7}

Relativamente ao tratamento, inclui a substituição fisiológica com glucocorticoide e mineralocorticoide. Habitualmente são utilizadas, em idade pediátrica, a hidrocortisona e a fludrocortisona por via oral.⁸

Nas situações de crise adrenal, o tratamento inicial consiste na ressuscitação hemodinâmica com fluidoterapia endovenosa, correção dos desequilíbrios eletrolíticos, para além do tratamento com hidrocortisona em doses de *stress*, que deve ser iniciado o mais rapidamente possível.^{3,8}

Caso Clínico

Adolescente do sexo masculino, de 16 anos, com diagnóstico de perturbação do comportamento alimentar do tipo restritivo com cerca de um ano de evolução. Tinha antecedentes de um internamento cerca de três meses antes, por constatação de perda de 20% do peso no último ano, anorexia marcada e alterações eletrolíticas (nomeadamente sódio de 127 mmol/L).

Recorreu ao serviço de urgência por anorexia, cansaço e dores musculares com agravamento recente, sem febre. Negava traumatismo ou exercício físico intenso.

Apresentava antecedentes pessoais irrelevantes. Dos antecedentes familiares, de destacar uma infeção por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar no pai cerca de 15 anos antes, tendo sido feita, na altura, profilaxia à mãe e ao irmão mais velho do adolescente.

Ao exame objetivo no serviço de urgência, apresentava um peso de 56 kg, altura de 178 cm (P50-85 nas curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde - OMS), índice de massa corporal de 17,7 kg/m² (P3-15). Estava apirético, com frequência cardíaca de 103 bpm e tensão arterial de 89/54 mmHg (<P50/<P50 para idade, sexo e percentil de altura). As mucosas apresentavam-se secas verificando-se uma hiperpigmentação cutâneo-mucosa generalizada com destaque para as pregas palmares (Fig. 1) e a

mucosa labial e gengivas (Fig. 2). Apresentava massas musculares pobres, mas sem dor à palpação das mesmas. Estádio pubertário P5 de Tanner.



Figura 1. Hiperpigmentação das pregas palmares



Figura 2. Hiperpigmentação labial e gengival

Perante o quadro clínico, realizou avaliação analítica que revelou hiponatrémia com hipercaliémia, aumento da ACTH e cortisol baixo (Tabela 1). Foi efetuado o diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal primária aguda (crise adrenal), tendo feito de imediato fluidoterapia endovenosa para correção dos desequilíbrios hidroeletrólíticos e hidrocortisona endovenosa (100 mg/m²/dia). Iniciou fludrocortisona 0,1 mg/dia oral em D1 de internamento. Para estudo da etiologia realizou: quantiferação que foi negativo; doseamento dos ácidos gordos de cadeia muito longa que foi normal; doseamento de anticorpos anti-glândula suprarrenal e anti-21-hidroxilase que se revelaram positivos. Efetuou ainda estudo de autoimunidade alargado que se revelou negativo. Foi feito, então, o diagnóstico de ICP aguda autoimune isolada.

Apresentou boa evolução clínica durante o internamento, com normalização analítica ao terceiro dia (Tabela 1) e teve alta ao quarto dia sob hidrocortisona 15 mg/m²/dia e fludrocortisona 0,1 mg oral id.

Foi reavaliado em consulta após um mês de terapêutica, referindo apenas cansaço para esforços físicos mais intensos, constatado aumento de peso de 5 kg (IMC 19,3 kg/m² – P15-50) e diminuição progressiva da hiperpigmentação cutâneo-mucosa. Um ano após o diagnóstico, mantém-se completamente assintomático e com bom crescimento.

Discussão

A insuficiência corticossuprarrenal primária foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison, sendo comumente designada

Tabela 1. Avaliação analítica realizada à admissão (D0) e em D3 de internamento

Análise	D0	D3	(valor de referência)
Glicose (mmol/L)	4,9	6,9	4,2-6,1
Ureia (mmol/L)	12,2	3,7	2,9-7,5
Creatinina (µmol/L)	84	52	46-110
Ácido úrico (µmol/L)	331	—	235-510
Sódio (mmol/L)	125	138	137-145
Potássio (mmol/L)	5,13	3,67	3,5-4,5
pCr (mg/dL)	0,49	—	<0,5
TGO (UI/L)	42	22	15-46
TGP (UI/L)	28	18	10-40
CK (UI/L)	781	158	55-370
pH	7,37	—	—
pCO ₂ (mmHg)	41	—	—
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23,7	—	—
ACTH (pg/mL)	>1250	6,2	<46
Cortisol (µg/dL)	<1	28,2	5-25
Renina (uU/mL)	8785	8,6	7-76
Aldosterona (pg/mL)	37,4	33,6	40-310
Androstenediona (ng/mL)	<0,1	—	0,7-3,6
Testosterona total (ng/dL)	237	—	241-827
DHEA-SO ₄ (µg/dL)	15	—	50-560
17-OH-Progesterona (ng/mL)	0,38	—	0,6-3,4

Legenda: pCr: proteína C reativa; TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; CK – creatinafosfoquinase; pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; DHEA-SO₄: dehidroepiandrosterona sulfato; 17-OH-progesterona: 17-hidroxi-progesterona

por doença de Addison.⁹ É uma doença rara, com uma prevalência estimada de cerca de 90-140 casos por milhão nas sociedades ocidentais.^{3,10} A incidência em crianças é desconhecida.¹

As manifestações clínicas de insuficiência corticossuprarrenal são, geralmente, inespecíficas, aparecem de forma insidiosa e podem ser difíceis de reconhecer. Os sintomas dependem do tipo de classe hormonal afetada (glucocorticóides – cortisol; mineralocorticóides – aldosterona; androgénios suprarrenais – dehidroepiandrosterona) e da gravidade da sua deficiência.¹

Os achados clínicos associados à deficiência de glucocorticóides são fadiga, náusea, aumento da sensibilidade à insulina e fraqueza muscular. Há também aumento da produção de pró-opiomelanocortina, uma pró-hormona precursora da ACTH e da hormona estimulante dos melanócitos (MSH). A elevação da MSH resulta no aumento da síntese de melanina, causando hiperpigmentação. Os sintomas causados pela deficiência de mineralocorticóide incluem hipotensão, tonturas, avidez por sal, perda de peso, anorexia, desidratação e distúrbios eletrolíticos (hiponatremia, hipercaliémia e acidose metabólica). Já os sintomas de deficiência de androgénios suprarrenais incluem a diminuição ou ausência de pêlos axilares e púbicos, e uma diminuição da libido.^{1,3,6}

No caso clínico apresentado, o adolescente apresentou sintomatologia de insuficiência corticossuprarrenal de forma insidiosa ao longo de vários meses. Inicialmente, foi interpretada como perturbação do comportamento alimentar do tipo restritivo, já que cumpria os critérios desta doença, não tendo sido excluída, no entanto, a ICP de forma inequívoca.^{11,12} O adolescente esteve mesmo internado por alterações eletrolíticas e perda de peso acentuada

interpretadas como agudização da perturbação do comportamento alimentar. A hiponatremia é um achado frequente na ICP, mas como noutros casos de insuficiência suprarrenal confundidos com perturbações do comportamento alimentar relatados na literatura, apesar de ser observada precocemente, é negligenciada como uma orientação para o diagnóstico.¹³

O atraso no diagnóstico pode resultar numa apresentação clínica, potencialmente fatal, com uma crise adrenal,^{6,10} como no caso descrito.

A confirmação laboratorial do diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal compreende a confirmação de insuficiência corticossuprarrenal demonstrando a secreção inadequadamente baixa de cortisol; a determinação de se a deficiência de cortisol é primária ou secundária; e a avaliação da causa subjacente.⁷

A ICP é diagnosticada se a produção de cortisol está diminuída ou ausente e se as concentrações de ACTH são elevadas. Na maioria dos casos, o diagnóstico é altamente provável se o cortisol é inferior a 140 nmol/L ou 5 µg/dL, em combinação com uma concentração de ACTH plasmática maior que duas vezes o limite superior para o ensaio específico. Para confirmação, um teste de estimulação de ACTH (medição dos níveis de cortisol antes e 30 ou 60 minutos após administração de 250 µg de corticotropina por via intravenosa, em que níveis de cortisol aos 30 ou 60 minutos inferiores a 18 µg/dL ou 500 nmol/L, indicam insuficiência suprarrenal primária^{3,6}) deve ser realizado na maioria dos casos, a menos que os resultados basais sejam absolutamente inequívocos ou quando a condição do doente não permite que o tratamento seja adiado até se obterem os resultados do teste.⁶

Existe também evidência de deficiência de mineralocorticóides, incluindo hiponatremia e hipercaliémia. Normalmente, a concentração sérica de renina é elevada e a concentração de aldosterona é, inapropriadamente, normal ou baixa.^{6,7}

No caso clínico apresentado, o diagnóstico definitivo de ICP foi efetuado pelo hipocortisolismo (com cortisol matinal <5 µg/dL) e uma ACTH elevada, mais do que duas vezes o limite superior da normalidade. Além disso, verificou-se também uma renina plasmática elevada com um doseamento de aldosterona no limite inferior da normalidade.

A etiologia autoimune é responsável por 15% dos casos de ICP em idade pediátrica.^{1,5} Excluindo os casos de hiperplasia congénita da suprarrenal, a etiologia autoimune pode atingir 45% - 55% das situações de ICP.¹⁰

Dados os antecedentes familiares de tuberculose pulmonar e uma vez que este adolescente não fez terapêutica profilática no momento da infeção paterna, esta etiologia era de considerar, tendo sido excluída com a determinação do quantiferão, que se revelou negativo.

Neste caso, e dado tratar-se de um rapaz, outra etiologia a ter em conta seria a adrenoleucodistrofia, doença recessiva ligada ao X que afeta 1 em cada 20 000 homens. Caracteriza-se por disfunção neurológica progressiva e insuficiência suprarrenal primária. Esta patologia pode ser responsável por até 10% dos casos de ICP. O diagnóstico é confirmado pela medição de ácidos gordos de cadeia muito longa no sangue,¹⁴ que, neste caso, se revelou normal.

Tendo em conta a idade do jovem descrito, a etiologia mais provável para a ICP seria a autoimunidade, pelo que foram doseados os níveis de anticorpos anti-glândula suprarrenal e os anticorpos anti-21-hidroxilase, que se revelaram positivos. Os anticorpos mais implicados são os anticorpos anti-21-hidroxilase, que reagem com várias enzimas esteroideogénicas e todas as três zonas do córtex suprarrenal.¹⁵

Foi necessário rastrear outras doenças autoimunes, uma vez

que a ICP autoimune pode ocorrer de forma isolada ou no contexto de uma síndrome poliglandular autoimune (SPA), que foram negativas.^{1,3} No entanto, é importante monitorizar estes anticorpos ao longo do tempo, uma vez que se podem tornar positivos posteriormente.

Relativamente ao tratamento, nos casos de ICP, este passa pela substituição fisiológica com gluco e mineralocorticoides.

Na idade pediátrica, é preferível o uso de hidrocortisona oral como substituta dos glucocorticoides devido à sua curta duração de ação e menor potência, permitindo uma titulação gradual para a dose ideal e menores efeitos secundários. A dose habitualmente é de 10-15 mg/m²/dia dividida em 3 doses.³ Esta dose é ajustada com base na resposta clínica incluindo o crescimento, e devem ser feitas doses adicionais quando os doentes são submetidos a stress.⁸ A substituição de mineralocorticoides é efetuada com fludrocortisona oral. A dose diária usual é de 0,1 a 0,2 mg.^{3,8}

Ao relatar este caso, os autores pretendem alertar para a clínica subtil, inespecífica e insidiosa de insuficiência corticossuprarrenal, cujo diagnóstico é, muitas vezes, atrasado, podendo levar a uma crise adrenal, além de que pode ser confundida com outras patologias, nomeadamente, perturbações do comportamento alimentar. O rápido reconhecimento da patologia e o tratamento adequado podem evitar situações potencialmente fatais de insuficiência corticossuprarrenal aguda, com resolução total da sintomatologia. De referir ainda, o desafio que constitui determinar a etiologia da ICP, uma vez que esta pode ter diversas causas, com implicações no tratamento e seguimento a longo prazo.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Donohoue P. Causes and clinical manifestations of primary adrenal insufficiency in children [consultado 16 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-primary-adrenal-insufficiency-in-children>
2. White PC. Primary adrenal insufficiency. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
3. Auron M, Raissouni N. Adrenal Insufficiency. Ped Rev. 2015; 36: 92-102.
4. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Vliet GV, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3243-50. doi: 10.1210/jc.2004-0016.
5. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. Eur J Endocrinol. 2013; 169: 773-84. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710
7. Donohoue P. Diagnosis of adrenal insufficiency in children [consultado 18 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-children>
8. Donohoue P. Treatment of adrenal insufficiency in children [consultado 18 ago 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-children>
9. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal Capsules. London: Samuel Highley; 1855.
10. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E925-8. doi: 10.1210/jc.2011-0015.
11. Forman SF. Eating disorders: Overview of epidemiology, clinical features, and diagnosis [consultado em outubro 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/eating-disorders-overview-of-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: APA; 2013.
13. Allolio B, Lang K, Hahner S. Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7: 115-21. doi: 10.1038/nrendo.2010.211.
14. Nieman LK. Unusual causes of adrenal insufficiency. [consultado em outubro 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unusual-causes-of-adrenal-insufficiency>
15. Nieman L. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease) [consultado 16 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-adrenal-insufficiency-addisons-disease>



Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

Registo de Ensaio Clínico

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: jcosta@memoriavisual.pt

Preparação do Manuscrito

Uso do programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- a) Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- b) Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- c) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- d) Imagens em Endocrinologia;
- e) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- f) Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- g) Perspectivas

h) *Guidelines.*

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

I. Título

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

III. Subsídio

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

VII. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.**

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

Texto**Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Article structure**Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10

Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20

referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Endocrinologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

Perspectiva

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. “Et al” deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de Referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

Permissão para Publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Maio 2017**

