



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

Endocrinologia em Movimento



Endocrinology in Motion

Francisco Carrilho^a

^aPresidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

A revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (RSPEDM) tem em curso um plano de mudança e actualização que, esperamos, nos permita no curto/médio ser uma revista científica melhor, com melhores artigos, mais rápida na publicação e a prazo estar indexada na PubMed. A RSPEDM passará a ter uma edição digital, que será a mais importante, mantendo uma edição em papel com tiragem mais reduzida apenas para alguns sócios e instituições públicas de saúde. É também altura de passar a ser editada apenas em inglês com eventual resumo em português e editar 3 ou 4 números ano, necessariamente com menor número de páginas mas permitindo uma publicação mais rápida dos artigos. A revista é propriedade da SPEDM e esta é actualmente a responsável pela sua edição. Está em curso uma mudança da plataforma digital e de editores técnicos que esperamos esteja concluída nos próximos meses.

A endocrinologia portuguesa atravessa um período de importante renovação com várias dezenas de médicos em formação especializada, com a criação de novas unidades de endocrinologia em hospitais públicos que a não tinham e a promessa, por parte da tutela, de abertura de unidades ou serviços em importantes hospitais públicos que até agora, quase inexplicavelmente ou talvez não, não têm endocrinologistas.

A proposta de uma nova Rede de Referenciação em Endocrinologia já entregue pelo Colégio de Endocrinologia-Nutrição vai ser muito importante para, nos próximos anos, colocar os novos endocrinologistas e possibilitar que a população portuguesa em geral tenha acesso a consultas de endocrinologia.

Durante o ano de 2017 vamos realizar a 2^a edição da Escola de Verão da SPEDM que este ano será bitemática (hipófise e supra

renal) e o 1^o Curso de Ecografia da Tiróide da SPEDM.

Vamos continuar e reforçar o plano de comunicação para a população em geral na imprensa generalista e radiodifusão centrado nas patologias mais frequentes diabetes, obesidade e tiróide. É muito importante que o endocrinologista seja reconhecido como o médico de referência não só nas patologias mais complexas e raras mas também nas patologias referidas, igualmente complexas mas mais frequentes.

Está quase concluída e será publicada até ao fim do ano a História da Endocrinologia Portuguesa (até ao ano 2000). É uma obra que muitos sócios vinham solicitando, importante para a nossa estruturação enquanto médicos endocrinologistas, pelo que é com muito orgulho que a direcção consegue concretizar este objectivo.

A realização do Congresso da European Society of Endocrinology (ESE) em Lisboa, 20-23 de Maio 2017 é importante para a Endocrinologia Nacional, resulta do esforço e iniciativa de várias direcções da SPEDM pelo que será um evento, cujo sucesso, será de todos os endocrinologistas portugueses. Ao *local organizing committee* (LOC) o nosso muito obrigado pelo trabalho realizado.

Os grupos de estudo da SPEDM são essenciais na vida da nossa sociedade. Com a sua actividade fazemos formação, actualizamos conhecimentos, estabelecemos relações multidisciplinares com outras especialidades médias e cirúrgicas e mantemos o necessário contacto com a indústria farmacêutica. A participação voluntária dos sócios nas actividades e coordenação dos grupos de estudo é de grande importância e deverá ser curricularmente valorizada.

* Autor correspondente.

Correio eletrónico: franciscocarrilho@chuc.min-saude.pt (Francisco Carrilho)

Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

CHUC - Coimbra

3000-075 Coimbra

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10>.

1646-3439/© 2017 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

Cortisol Livre na Urina: Interferências no seu Doseamento



Susana Prazeres^a, Sofia M. Bruno^{b*}, Tiago Nunes da Silva^c, Conceição Godinho^d, Helena Proença^e, Isaura Rodrigues^d, Jorge Pinheiro^f, Ricardo Castro^f, Sónia Mendo^b, Deolinda Madureira^{g**}

^a Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal

^b Departamento de Biologia, CESAM – Centro de Estudos do Ambiente e do Mar, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

^c Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^d Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^e Serviço de Patologia Clínica, Hospital St^a Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^f Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Leiria, Leiria, Portugal

^g Grupo de Estudos de Laboratório, Sociedade Portuguesa Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 17 de maio de 2016

Aceite a 27 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

6 beta-hidroxycortisol
Cromatografia Gasosa
Hidrocortisona/urina

R E S U M O

Introdução: A excreção do cortisol livre urinário (CLU) é um indicador sensível de hipercortisolismo. No entanto, a diminuta concentração de CLU em relação ao total dos seus metabolitos urinários e a grande semelhança molecular entre eles, dificultam o seu doseamento. Um exemplo paradigmático é a medição falsamente elevada do CLU secundária ao aumento do 6β-hidroxycortisol (6β-OHF), um dos metabolitos do cortisol. Como a sua excreção pode aumentar até 60 vezes pela administração de fármacos metabolizados pelo citocromo p450 existe, nestes casos, a possibilidade de interferência com importância no diagnóstico.

Este problema tem sido ultrapassado submetendo a amostra de urina a uma extracção com solvente orgânico, antes de proceder ao doseamento do CLU. No entanto, alguns imunoensaios dispensam o passo de extracção e optam por indicar valores de referência obtidos pelo método directo.

Objectivos: (1) Avaliar o impacto da extracção com diclorometano nos níveis de CLU; (2) Avaliar a interferência do 6β-OHF no doseamento do CLU, por cinco imunoensaios; (3) Confirmar a ausência do 6β-OHF na fase orgânica após extracção.

Métodos: Determinação do CLU por imunoensaio, utilizando os métodos directo (D) e com extracção com diclorometano (E), em amostras de urina de doentes e numa amostra de urina após adição de 6β-OHF. Identificação do 6β-OHF por cromatografia gasosa (CG).

Resultados: (1) A diferença entre os níveis de CLU em 47 amostras doseadas pelo método directo e após extracção, variou entre -7% e 878%; (2) O nível de CLU nas amostras sem adição de 6β-OHF varia entre 56-90 μg/24 h (E) e 71-671 μg/24 h (D) e, após a adição de 6β-OHF, entre 53-231 μg/24 h (E) e 71-2842 μg/24 h (D); (3) Após extracção, a CG só identificou 6β-OHF na fase aquosa.

Conclusão: Demonstra-se a existência de diferentes graus de interferência induzida pela presença de 6β-OHF no doseamento do CLU por imunoensaio. Cada laboratório deverá confirmar a necessidade de submeter a urina a extracção com solvente orgânico, antes de proceder ao doseamento do CLU.

Urinary Free Cortisol: Interference in the Determination

A B S T R A C T

Introduction: The excretion of urinary free cortisol (UFC) is a sensitive indicator of hypercortisolism. However, the low concentration of UFC compared with its total urinary metabolites and the molecular

* Autores Correspondentes.

Correio eletrónico: sbruno@ua.pt (Sofia M. Bruno*); ge.laboratorio@gmail.com (Deolinda Madureira**)

Sofia M. Bruno

Departamento de Química

CICECO – Instituto de Materiais de Aveiro

Universidade de Aveiro - Campus Universitário de Aveiro

3810-193 Aveiro

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.015>

1646-3439/© 2017 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:6 beta-hydroxycortisol
Chromatography, Gas
Hydrocortisone/urine

similarity between them, make a reliable UFC measurement difficult. A typical example is the increase in the measurement of UFC secondary to an increase in 6 β -hydroxycortisol (6 β -OHF), an unconjugated metabolite of cortisol. Since 6 β -OHF excretion may increase up to 60 more by the administration of drugs whose metabolism is also carried out by p450 cytochrome, exists the possibility of interference with importance for the diagnosis.

This problem has largely been overcome, by submitting the urine sample to a previous extraction with an organic solvent. Nevertheless, some immunoassay methods dispense the extraction step and choose to indicate reference values obtained without extraction.

Aim: (1) To evaluate the influence of dichloromethane extraction in UFC levels; (2) To evaluate the interference of 6 β -OHF in the measurement of UFC using five immunoassays; (3) To confirm the absence of 6 β -OHF in the organic phase after extraction.

Methods: The UFC concentration was determined by immunoassay, before (D) and after (E) dichloromethane extraction, in patient's urine samples and in one urine sample after addition of known amounts of 6 β -OHF. The presence of 6 β -OHF was evaluated by gas chromatography analysis.

Results: (1) The difference between UFC results before and after extraction showed a variation between -7 and 878%; (2) The UFC levels in samples without exogenous 6 β -OHF, showed a variation of 56-90 μ g/24 h (E) and 71-671 μ g/24 h (D). The range of UFC values after the addition of increasing amounts of 6 β -OHF was 53-231 μ g/24 h (E) and 71-2842 μ g/24 h (D); (3) After extraction, gas chromatography analysis only showed the presence of 6 β -OHF in the aqueous phase.

Conclusion: It was demonstrated the existence of variable degrees of interference induced by the presence of 6 β -OHF in CLU measurement by immunoassay. Each laboratory should confirm the need to submit the urine samples to a previous extraction with an organic solvent.

Introdução

O cortisol, hormona sintetizada na zona fasciculada do córtex da glândula supra-renal, tem um papel fundamental na regulação homeostática do metabolismo basal, do sistema imunitário e da resposta ao *stress*.¹

Em concentrações fisiológicas o cortisol plasmático está predominantemente ligado à transcortina e, em menor quantidade, à albumina (ligação variável, dependente da avidez da albumina).² A fracção livre, responsável pelas acções fisiológicas desta hormona, corresponde a cerca de 5-10% do cortisol plasmático total e a sua acção local é regulada pela interconversão cortisol/cortisona e mediada pelas enzimas 11- β -hidroxiesteróide desidrogenases, com expressão em diferentes tecidos.^{3,4}

Nas situações em que os níveis de cortisol plasmático se elevam para valores superiores aos da capacidade de ligação da transcortina (20 μ g cortisol/dL), a concentração da forma livre aumenta e, por consequência, também, a sua excreção urinária.² Interessa ainda referir que o termo “cortisol livre” é geralmente utilizado para designar tanto a forma livre plasmática como a fracção urinária não metabolizada, a qual será, neste trabalho, designada por cortisol livre urinário (CLU).

O processo de metabolização do cortisol/cortisona visa a obtenção de compostos mais hidrossolúveis, facilitando a sua rápida excreção urinária. Assim, os principais metabolitos – tetrahydrocortisol, tetrahydrocortisona, cortol e cortolona – resultantes da redução do anel A do cortisol, são rapidamente conjugados com ácido glucurónico ou sulfúrico e excretados na urina. Por outro lado, a oxidação do cortisol, mediada pelo citocromo p450 (CYP3A4), origina o 6 β -hidroxicortisol (6 β -OHF), único metabolito com um átomo de oxigénio suplementar, o que lhe confere maior polaridade e, por consequência, maior hidrossolubilidade⁵ (Fig. 1).

A determinação do CLU na urina de 24 horas é um método de eleição no rastreio do hipercortisolismo endógeno, uma vez que a excreção do cortisol na urina reflecte a sua produção diária, integrando as flutuações circadianas e não estando sujeito às variações das proteínas de transporte.^{6,7} No entanto, este doseamento encerra algumas dificuldades. Por um lado, a própria amostra de urina pode estar associada a uma colheita incorrecta,

a alterações da função renal e a uma enorme diversidade de componentes, em especial os resultantes do metabolismo das hormonas esteróides e glicocorticóides sintéticos. Por outro lado, os imunoensaios utilizados no doseamento do CLU estão sujeitos a interferências decorrentes da grande semelhança estrutural entre o cortisol e os seus metabolitos.

Contudo, a configuração espacial da molécula de cortisol, o seu baixo peso molecular e, conseqüentemente, a simplicidade do seu epítipo, limitam a sua capacidade antigénica, dificultando a obtenção de anticorpos com a capacidade de reconhecerem unicamente o cortisol e que minimizem a ocorrência de reacções cruzadas resultantes da ligação a epítipos estruturalmente similares.⁸ Um dos metabolitos do cortisol, que merece especial referência é o 6 β -OHF, dado que a sua habitual baixa concentração, pode sofrer um aumento significativo associado à administração de fármacos igualmente metabolizados pelas oxidases do citocromo p450 (CYP3A4), localizado no retículo endoplasmático dos hepatócitos.⁹⁻¹⁴ Estas oxidases exibem uma baixa especificidade de substrato sendo a sua actividade induzida não só pelo cortisol mas, também, por um grande número de fármacos como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, pentobarbital, rifampicina e outros agentes tuberculostáticos, probenicida, amiodorona, mitotano e *Hypericum perforatum* (erva de São João).^{9,15-18}

De salientar, ainda, que os níveis de excreção urinária de 6 β -OHF dependem da expressão do CYP3A4, a qual, segundo os trabalhos de Forrester *et al*, em fígados humanos, pode variar até 60 vezes.^{9,19} Como consequência, a variabilidade inter e intra-individual do 6 β -OHF é considerável, dificultando a predição da relevância da sua interferência no doseamento do cortisol e a obtenção de um intervalo de referência, mesmo em indivíduos saudáveis.^{9,10} Numa tentativa de minimizar estas interferências, há fabricantes de imunoensaios que optam por submeter a amostra de urina a uma extracção com solvente, a qual permite a separação do cortisol dos interferentes mais hidrossolúveis^{20,21} (Fig. 2), antes de efectuar o doseamento do CLU.

Com este trabalho pretende-se avaliar o comportamento das metodologias de imunoensaio mais utilizadas no doseamento de CLU, identificando o impacto da extracção e a interferência do 6 β -OHF, um dos metabolitos do cortisol presentes na urina. Adicionalmente, a abordagem de alguns conceitos básicos

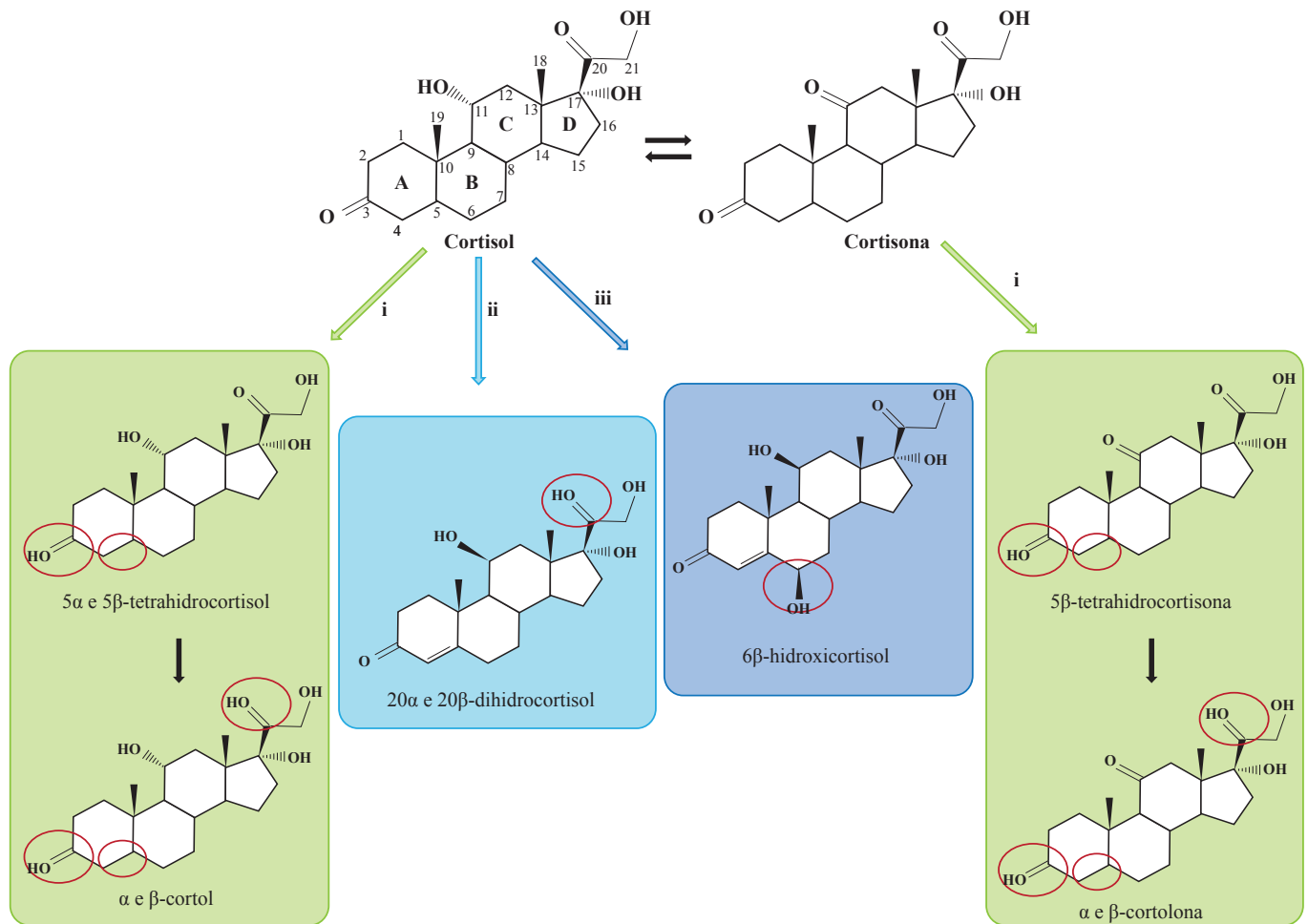


Figura 1. Estrutura das moléculas de cortisol/cortisona e principais produtos do seu metabolismo.

O metabolismo do cortisol e cortisona é semelhante e realizado através de três processos: i-Redução do anel A; ii- Redução do carbono 20, sem redução do anel A e iii-Oxidação do carbono 6¹. Os círculos indicam as alterações ocorridas nas moléculas de cortisol e cortisona.

relacionados com a problemática do doseamento do CLU, poderá ter utilidade na formação dos jovens internos de Endocrinologia.

Métodos

A avaliação do impacto da extracção nos níveis de CLU foi realizada em quarenta e sete amostras de urina de doentes, escolhidas aleatoriamente. Todas as amostras foram analisadas por radioimunoensaio, através do método directo (D) e do método com extracção (E).

Para a avaliação da interferência do 6β-OHF no doseamento do CLU, por imunoensaio, adicionaram-se quantidades conhecidas de 6β-OHF (≥ 98%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) a quatro alíquotas de uma mesma urina, de modo a obter as concentrações de 62,5; 125; 500 e 1000 ng/mL (as excreções fisiológicas de 6β-OHF indicadas na literatura são muito variadas, pelo que, neste trabalho considerámos o intervalo referido por Galteau⁹ 137 a 726 µg/24 h). Preparou-se uma quinta alíquota com a mesma urina e sem adição exógena de 6β-OHF. Cada alíquota foi analisada por cinco imunoensaios competitivos (Tabela 1): ensaio 1: radioimunoensaio (Cort-CT2/Cisbio®); ensaios 2 e 3: quimioluminescência directa (Architect/Abbott® e Advia Centaur/Siemens®); ensaio 4: electroquimioluminescência (ElecSys/Roche®); ensaio 5: quimioluminescência enzimática (Access/Beckman Coulter®), através do método directo e do método com extracção.

Extracção do cortisol da urina

Adicionou-se a 5 mL de cada uma das alíquotas de urina, 10 mL de diclorometano (Riedel-de Haën®, Seelze, Germany). Incubou-se durante 15 minutos num agitador horizontal (400 rpm) e em seguida centrifugou-se durante 5 minutos a 1800 x g. Após aspiração da fase superior (aquosa), transferiu-se 5 mL da fase orgânica para um tubo de vidro e evaporou-se sob azoto. O extracto evaporado foi reconstituído com 1 mL de PBS (Calbiochem®, Darmstadt, Germany), agitado num vortex e mantido 30 minutos à temperatura ambiente, agitando ocasionalmente. Separou-se em 5 alíquotas que foram congeladas a -20°C até ao doseamento do cortisol por cada um dos cinco imunoensaios. Deste modo, todos os doseamentos de CLU puderam ser efectuados na mesma amostra.

A extracção do cortisol nas quarenta e sete amostras de urina de doentes seguiu o procedimento atrás descrito, respeitando as proporções indicadas para um volume de urina de 500 µL.

O protocolo adoptado para a extracção do cortisol da urina foi o utilizado por alguns autores deste trabalho durante vários anos, com resultados concordantes com a clínica. Em alguns estudos recentes, este protocolo continua a ser utilizado.²²

Cromatografia gasosa

Realizada com um cromatógrafo 6890N (Agilent Technologies®) equipado com coluna capilar do tipo DB-1 (J&W, 30 m x 0,25 mm; 0,1 µm) e um detector FID. Foi utilizado hélio

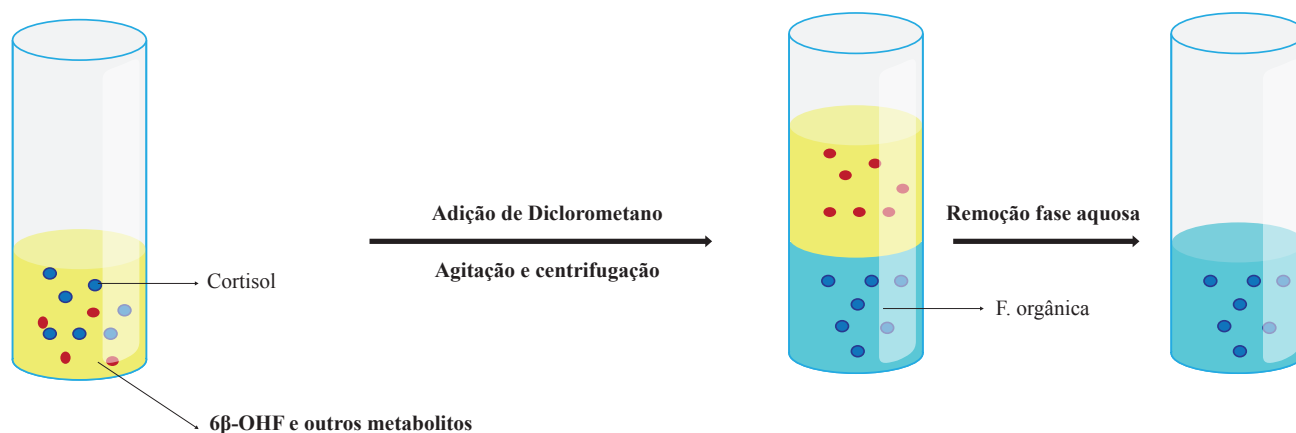


Figura 2. Processo de extração do cortisol urinário.

A adição de diclorometano a uma amostra de urina (solução aquosa) origina uma solução constituída por duas fases distintas – a fase superior, aquosa, contendo todos os metabolitos hidrossolúveis e a fase inferior, orgânica, que contém o cortisol extraído da fase aquosa. Após eliminação da fase aquosa, evaporação do solvente da fase orgânica e reconstituição da amostra com uma solução tampão, esta, está pronta a ser analisada²¹.

Tabela 1. Principais características dos imunoenaios (dados fornecidos pelos fabricantes)

	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	Ensaio 4	Ensaio 5
Anticorpo^a	PC de coelho anti-cortisol	MC de rato anti-cortisol	PC de ratinho anti-cortisol	PC ovino anti-cortisol	PC de coelho anti-cortisol
Extração recomendada	Não	Não	Não	Sim	Sim/Não ^b
Urina: solvente^c	-	-	-	600 µL: 3 mL diclorometano	1 mL: 1 mL acetato de etilo
Intervalo de referência (mg/24 h)^d	D: 20–90	D: 4–176	D: 21–292	E: 36–137	D: 39–348 E: 21–143

^a PC-policlonal; MC-monoclonal. ^b A bula do ensaio indica ser possível dosar o CLU com ou sem extração. ^c Proporção urina *versus* solvente. ^d D-método directo; E-método com extração.

como gás de arraste com fluxo de 0,8 mL/min. Programa de temperaturas: temperatura inicial do forno a 80°C durante 3 minutos; aquecimento a 30°C/min até 265°C; aquecimento a 2°C/min até 285°C; a temperatura final foi mantida durante 5 minutos. Temperatura do injector: 260°C. Modo *splitless*.

Uma vez que as concentrações de 6β-OHF utilizadas nos imunoenaios (62,5 a 1000 ng/mL) são inferiores ao limite de detecção do equipamento (0,5 mg/mL), o estudo foi efectuado com uma solução mais concentrada (1 mg/mL).

Tratamento estatístico

Os resultados foram analisados através da média ± desvio padrão e do coeficiente de variação (CV). Um valor de CV < 15% é considerado aceitável, com base na nossa prática laboratorial.

Resultados

1 - Impacto da extração nos níveis de CLU

A variação na concentração de CLU, entre o método directo e o método com extração, situa-se entre -7% e 878% (Tabela 2). Foram avaliados os processos dos doentes assinalados na Tabela 2, nenhum dos quais apresentava clínica suspeita de hipercortisolismo.

2 - Interferência do 6β-OHF no doseamento do CLU, por imunoensaio

Amostras sem adição de 6β-OHF

Na ausência de adição exógena de 6β-OHF, os níveis de CLU obtidos pelos diferentes imunoenaios, através do método

directo, são muito variáveis (CLU entre 71-671 mg/24 h). Situação diversa da observada quando as mesmas amostras são submetidas ao processo de extração prévia do cortisol (CLU entre 56-90 mg/24 h) (Tabela 3).

Amostras com adição de 6β-OHF

A adição de quantidades crescentes de 6β-OHF à urina, não altera as concentrações de CLU obtidas com os ensaios 2 e 5 (método directo), como o comprovam os valores de CV (8 e 10%). No entanto, a concentração média de CLU obtida com estes dois ensaios é muito diferente: 77 ± 6 e 284 ± 28 mg/24 h, respectivamente (Tabela 3). Nos ensaios 1, 3 e 4 o nível de CLU aumenta em função da concentração de 6β-OHF adicionado à urina, porém, com grande diferença entre os valores médios de CLU: 207 ± 59; 417 ± 94 e 1573 ± 904 µg/24 h, respectivamente. Após extração, os níveis de CLU obtidos no ensaio 2, são os que apresentam maior semelhança com os obtidos com o método directo: 55 ± 1 vs 77 ± 6 mg/24 h e CV de 2 e 8%. Os ensaios 1, 3 e 5 apresentam concentrações médias de CLU muito semelhantes: 83 ± 8, 91 ± 9 e 87 ± 6 mg/24 h, respectivamente e todos com coeficientes de variação inferiores a 15%.

No caso do ensaio 4, observa-se um marcado aumento no nível de CLU, com a adição de quantidades crescentes de 6β-OHF (94-231 mg/24 h).

3 - Ausência do 6β-OHF na fase orgânica após extração com diclorometano

A cromatografia gasosa de uma solução de 6β-OHF (1 mg/mL), com um elevado grau de pureza e sem a adição de qualquer outro metabolito do cortisol, apresentou um pico com um tempo

de retenção de 21,5 minutos e uma área média de 728 000. Após extracção com diclorometano, as fases orgânica e aquosa foram, também, analisadas por cromatografia gasosa. Foi identificada a presença de 6β-OHF na fase aquosa, através de um pico com o mesmo tempo de retenção e uma área média de 676 000, correspondendo a cerca de 93% deste composto. Confirma-se, assim, a afinidade do 6β-OHF para a fase aquosa.

Discussão

Este trabalho pretende verificar a necessidade de submeter as amostras de urina ao processo de extracção, antes de se proceder ao doseamento do CLU. Não teve como objectivo a identificação do immunoensaio mais adequado para a determinação do CLU.

A influência do 6β-OHF foi investigada utilizando um único protocolo de extracção com diclorometano. Assim, por opção metodológica, não foram seguidas as recomendações do fabricante, quando existentes.

Como já referido, uma das interferências a considerar no doseamento do CLU por immunoensaio é a possibilidade de reacção cruzada entre o cortisol e produtos estruturalmente semelhantes. Ela é característica de cada immunoensaio, advém da especificidade dos anticorpos utilizados e reflecte-se na diversidade dos intervalos de referência propostos por cada fabricante. Na ausência do processo de extracção, o doseamento do CLU fica ainda mais dependente das características dos anticorpos utilizados pelos diferentes immunoensaios e do nível de interferentes existentes na urina, originando uma grande variabilidade nos resultados laboratoriais. Enquanto em alguns casos esta variabilidade não apresenta significado clínico, noutras pode propiciar uma incorrecta avaliação clínica do doente (Tabela 2).

A possibilidade de reacção cruzada com metabolitos do cortisol ou outras substâncias é comprovada pelos resultados obtidos nos ensaios sem adição de 6β-OHF onde a ausência de

extracção pode originar aumentos de CLU de 692%.

Como já referido, o doseamento do CLU efectuado por immunoensaio depende da especificidade do anticorpo. Nos ensaios 1, 3 e 4, o aumento progressivo de CLU com a adição de 6β-OHF (método directo), permite concluir que os anticorpos utilizados nesses ensaios são sensíveis à presença do contaminante em estudo. Contrariamente ao que sucede com os ensaios 2 e 5, em que a concentração de CLU não varia com a adição daquele interferente, sugerindo, assim, a inexistência de reactividade cruzada. No entanto, no ensaio 5, a grande diferença dos níveis de CLU entre o método directo e o método com extracção, indiciam a presença de outros interferentes, reconhecidos pelos anticorpos do ensaio.

A eficácia do processo de extracção com diclorometano foi comprovada pela cromatografia gasosa onde cerca de 93% do 6β-OHF fica retido na fase aquosa. A identificação da restante fracção de 6β-OHF na fase orgânica é inexequível por ser inferior ao limite de detecção do equipamento. No entanto, a sua presença poderá explicar os resultados obtidos no ensaio 4-método com extracção: a pequena quantidade de 6β-OHF extraída para a fase orgânica aliada à elevada reactividade cruzada dos anticorpos deste ensaio (158%)²³ podem justificar o aumento progressivo de CLU. De notar que o fabricante deste ensaio aconselha a realização de extracção prévia, utilizando uma proporção urina:solvente superior à usada neste trabalho (1:5 vs 1:2) com vista a assegurar que todos os interferentes fiquem retidos na fase aquosa.

Neste trabalho, recorreu-se a uma extracção líquido-líquido com a finalidade de eliminar a interferência do 6β-OHF no doseamento do CLU por immunoensaio. É também possível utilizar uma extracção em fase sólida, igualmente eficaz na eliminação do 6β-OHF. Em ambas as abordagens, a eficiência de extracção depende da quantidade de interferentes presentes na amostra.^{24,25} Os únicos métodos que permitem um doseamento do CLU livre destas interferências são os cromatográficos, em especial se acoplados à espectrometria de massa. Com eles é possível combinar as vantagens da cromatografia (alta selectividade e eficiência de separação)

Tabela 2. Valores de CLU (µg/24 h) obtidos por radioimmunoensaio (ensaio 1), através do método directo (D) e do método com extracção (E)

Amostras	CLU (µg/24 h)			Amostras	CLU (µg/24 h)			Amostras	CLU (µg/24 h)		
	D	E	% ^a		D	E	% ^a		D	E	% ^a
1	20	22	-7	17	188	111	70	33	12	6	100
2	60	47	27	18	104*	61	70	34	59	27	120
3	153	116	32	19	237	137	73	35	79	35	125
4	325	240	35	20	77	44	74	36	46	20	129
5	51	37	38	21	138	77	80	37	105	45	135
6	74	52	41	22	85	46	85	38	134*	56	140
7	249	175	42	23	85	45	87	39	48	20	144
8	40	28	43	24	67	35	90	40	83	33	156
9	280	194	45	25	145*	76	90	41	76	28	170
10	255	171	49	26	205	107	91	42	298	110	171
11	34	22	55	27	190	99	91	43	196*	71	174
12	58	36	59	28	58	30	95	44	90	32	179
13	49	30	65	29	167*	86	95	45	171*	50	240
14	57	34	66	30	236	117	101	46	544	120	354
15	71	43	67	31	142*	70	104	47	264*	27	878
16	71	42	70	32	206	101	104	M±DP	136±101	69±53	

^a Aumento da concentração de cortisol, quando não é efectuada a extracção prévia. * Doentes sem clínica suspeita de hipercortisolismo.

Tabela 3. Níveis de CLU obtidos por cada um dos cinco imunoensaios, através do método directo (D) e do método com extracção (E).

Concentração de 6 β -OHF adicionado	Cortisol livre urinário (mg/24 h)														
	Ensaio 1			Ensaio 2			Ensaio 3			Ensaio 4			Ensaio 5		
	D	E	% ^a	D	E	% ^a	D	E	% ^a	D	E	% ^a	D	E	% ^a
0 ng/mL	131	73	80	71	56	27	374	90	317	671	85	692	246	79	211
62,5 ng/mL	152	80	89	71	55	29	342	78	336	853	94	809	258	79	228
125 ng/mL	176	77	130	76	53	44	355	92	286	1005	101	895	266	85	214
500 ng/mL	214	78	173	76	55	38	424	100	326	1593	162	885	291	91	220
1000 ng/mL	286	95	200	86	56	54	547	95	476	2842	231	1129	319	92	246
M \pm DP	207 \pm 59	83 \pm 8		77 \pm 6	55 \pm 1		417 \pm 94	91 \pm 9		1573 \pm 904	147 \pm 64		284 \pm 28	87 \pm 6	
CV	28%	10%		8%	2%		23%	10%		58%	43%		10%	7%	

A média (M), desvio padrão (DP) e CV foram calculados para as amostras com adição exógena de 6 β -OHF.

^a Aumento da concentração de CLU quando não é efectuada a extracção prévia

com as da espectrometria de massas resultando num aumento adicional de especificidade. As técnicas de cromatografia mais utilizadas são a cromatografia líquida (LC-MS) e a cromatografia gasosa (GC-MS). Esta última, considerada a “*gold-standard*” no doseamento das hormonas esteróides, é utilizada apenas em centros especializados devido ao seu elevado custo e tempo de execução. O método que alia uma excelente exactidão à rapidez de execução é, sem dúvida, LC-MS/MS (cromatografia líquida com detecção por espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas). Esta técnica apresenta uma alta sensibilidade, especificidade e precisão, e permite obter um valor preditivo de 90% na identificação da doença/síndrome de Cushing. Contudo, a sua utilização em Portugal está ainda pouco difundida, para este tipo de análises.²⁶⁻³¹

Conclusões

Ficou, inequivocamente demonstrada, a existência de diferentes graus de interferência induzidos pela presença de 6 β -OHF no doseamento do CLU por imunoensaio, o que se traduz na obtenção de resultados laboratoriais falsamente elevadas. Assim, e com excepção do ensaio 2, a etapa de extracção com diclorometano é indispensável para eliminar os interferentes existentes na urina.

A dispersão de valores de CLU obtidos com o método directo, mesmo na ausência de 6 β -OHF exógeno, reforça a possibilidade de outros metabolitos contribuírem, também, para níveis de cortisol urinário falsamente elevados.

Este trabalho sugere a necessidade de realizar outros estudos, utilizando a metodologia de extracção proposta por cada fabricante, e com um número suficiente de amostras, que permitam uma comparação estatística dos resultados.

Agradecimentos / Acknowledgments

Os autores agradecem à Associação de Endocrinologia Oncológica as verbas disponibilizadas para a aquisição de reagentes. Agradecem, também, à Dr^a Catarina Senra Moniz a avaliação da história clínica dos doentes – Estudo Prévio (trabalho desenvolvido no âmbito do Estágio de Laboratório de

Endocrinologia do Internato Médico de Endocrinologia, realizado no IPOLFG) e a Sofia Gomes (Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica, IPOLFG) a ajuda prestada na execução de alguns doseamentos de CLU.

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.

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).

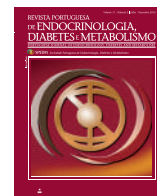
Referências

- Walker BR, Seckl JR. Charter 18 - Cortisol metabolism. In: Björntorp P, editor. *International Textbook of Obesity*. Chichester: John Wiley & Sons; 2001. p. 241-68.
- Khurana I. *Textbook of Medical Physiology*. Haryana: Elsevier; 2009.
- Young Jr WFY. *Sistema Endócrino-Volume 2. Coleção Netter de Ilustrações Médicas*. Rio de Janeiro; Elsevier Brasil; 2015.
- Toralles MB, Kalil JR, Cerqueira LA, Alves CD. A ação das isoenzimas 11 β hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 e tipo 2 na patogênese da Síndrome de Cushing. *Rev Brasil Promoção Saúde*. 2012;20:104-10.
- Abboud JLM, Notario R. Critical compilation of scales of solvent parameters. Part I. Pure, non-hydrogen bond donor solvents. *Pure Appl Chem*. 1999;71:645-718.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13rd ed. Philadelphia : Elsevier; 2015.
- Alves M, Neves C, Medina JL. Laboratorial diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Med Port*. 2010;23:63-76.
- Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
- Galteu M, Shamsa F. Urinary 6 β -hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:713-33.
- Santiago C, Bandrés F, Gómez-Gallego F. Polimorfismos de citocromo p450: papel como marcador biológico. *Med Trabajo*. 2002;11:130-40.
- Mann HJ. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin*. 2006;22:329-45.
- Lee C, Goeger DE. Interference of 6 β -hydroxycortisol in the quantitation of urinary free cortisol by immunoassay and its elimination by solid phase extraction. *Clin Biochem*. 1998;31:229-33.
- Remer T, Maser-Gluth C, Wudy SA. Glucocorticoid measurements in health and disease-metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8:153-70.
- Ged C, Rouillon JM, Pichard L, Combalbert J, Bressot N, Bories P, et al. The increase in urinary excretion of 6 beta-hydroxycortisol as a marker of human hepatic cytochrome P450IIIa induction. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28:373-87.
- Bansal V, Asmar NE, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015;38:E4.
- Mičuda S, Hodač M, Šišpera L, Pařízek P, Pleskot M, Zimová G, et al. Influence of amiodarone on urinary excretion of 6 β -hydroxycortisol in humans. *Physiol Res*. 2001;50:191-6.
- Koup JR, Anderson GD, Loi CM. Effect of troglitazone on urinary excretion of 6beta-hydroxycortisol. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:815-18.
- Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;98:161-71.
- Forrester LM, Henderson CJ, Glancey MJ, Back DJ, Park BK, Ball SE, et al. Relative expression of cytochrome P450 isoenzymes in human liver and association with the metabolism of drugs and xenobiotics. *Biochem J*. 1992;281:359-68.
- Boarder M, Newby D, Navti P, editors. *Pharmacology for pharmacy and the health sciences: a patient-centred approach*. New York: Oxford University Press; 2010.
- Queiroz SC, Collins CH, Jardim IC. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Química Nova*. 2001;24:68-76.
- Galeandro L, Sieber-Ruckstuhl NS, Riond B, Hartnack S, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, et al. urinary corticoid concentrations measured by 5 different immunoassays and gas chromatography-mass spectrometry in healthy dogs and dogs with hypercortisolism at home and in the hospital. *J Vet Int Med*. 2014;28:1433-41.
- Krasowski MD, Drees D, Morris CS, Maakestad J, Blau JL, Ekins S. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction. *BMC Clin Pathol*. 2014;14:1-13.
- Morineau G, Gosling J, Patricot MC, Soliman H, Boudou P, Halnak A, et al. Convenient chromatographic prepurification step before measurement of urinary cortisol by radioimmunoassay. *Clin Chem*. 1997;43:786-93.
- Lee C, Goeger DE. Interference of 6 β -hydroxycortisol in the quantitation of urinary free cortisol by immunoassay and its elimination by solid phase extraction. *Clin Biochem*. 1998;31:229-33.
- Chiaradia MC, Collins CH, Jardim IC. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. *Química Nova*. 2008;31:623-36.
- Deutschbein T, Petersenn S. Screening for Cushing's syndrome: new immunoassays require adequate normative data. *Horm Metab Res*. 2013;45:118-23.
- Raff H, Auchus RJ, Findling JW, Nieman LK. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100:395-7.
- Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Frigo AC, Albiger N, Camozzi V, et al. Screening tests for Cushing's syndrome: urinary free cortisol role measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3856-61.
- Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory-where to from here. *Clin Biochem Rev*. 2011;32:5-31
- Fong BM, Tam S, Leung KS. Improved liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in clinical utility for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Anal Bioanal Chem*. 2010;396:783-90.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Cateterismo dos Seios Petrosos Inferiores na Síndrome de Cushing Dependente da Hormona Adrenocorticotrófica: Experiência de um Centro Terciário Português



Ana Coelho Gomes^a, Lia Lucas Neto^b, Maria Raquel Carvalho^a, Ana Filipa Martins^a, Eduardo Barreiros^a, Ema Nobre^a, José Maria Aragüés^a, Luís Barreiros^a, Sónia do Vale^a, Jorge Campos^b, Mário Rui Mascarenhas^a, Maria João Bugalho^a

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

^b Serviço de Imagiologia Neurológica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 09 de julho de 2016

Aceite a 09 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Amostragem do Seio Petroso
Hipersecreção Hipofisária de Hormona Adrenocorticotrófica
Hormona Adrenocorticotrófica
Hormona Libertadora de Corticotrofina
Procedimentos Neurocirúrgicos
Síndrome de Cushing

R E S U M O

Introdução: A síndrome de Cushing ACTH-dependente surge, em 60 a 80% dos casos, em contexto de adenoma ou hiperplasia de corticotrofos, condição designada por doença de Cushing; menos vezes, resulta de secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e/ou hormona libertadora de corticotrofina (CRH). O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades representa um desafio. O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores é o método *gold-standard* para esta distinção.

O presente estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente e na determinação da lateralidade de adenomas hipofisários.

Métodos: Análise retrospectiva dos resultados de catorze cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores realizados, consecutivamente, entre 2005 e 2016, no nosso hospital, em catorze doentes com síndrome de Cushing ACTH-dependente.

Os níveis de ACTH dos seios petrosos inferiores e do sangue periférico foram medidos antes e após administração de CRH – 0', 5', 10' e 15'. Foram calculados os gradientes de ACTH central-periferia e entre os seios petrosos inferiores.

Resultados: O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores decorreu sem intercorrências nos catorze doentes e foi sugestivo de DC em doze e produção ectópica de ACTH e/ou CRH em dois. Nos casos em que se definiu gradiente entre os níveis de ACTH centrais e à periferia, isso tornou-se óbvio em condições basais em 10/12 (83,3%) e evidenciou-se após estimulação com CRH nos restantes. Em dois casos não se verificaram diferenças significativas entre os níveis centrais e à periferia de ACTH sugerindo produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Em 77,8% dos doentes submetidos a cirurgia transfenoidal (n = 9), houve concordância entre os achados cirúrgicos e a lateralidade sugerida pelo gradiente inter-seios petrosos inferiores e a imunohistoquímica confirmou adenoma hipofisário secretor de ACTH. Três doentes encontram-se a aguardar cirurgia.

Discussão: Na nossa série, o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores foi um procedimento bem tolerado e seguro. Revelou-se eficaz para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente e uma ferramenta útil para definir a lateralidade e planejar a cirurgia transfenoidal.

* Autores Correspondentes.

Correio eletrónico: anarcgomes@gmail.com (Ana Coelho Gomes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Piso 6

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.023>

1646-3439/© 2017 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/>).

Inferior Inferior Petrosal Sinus Sampling in Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: Experience of a Tertiary Portuguese Hospital

A B S T R A C T

Keywords:

Adrenocorticotropic Hormone
Corticotropin-Releasing Hormone
Cushing Syndrome
Neurosurgical Procedures
Petrosal Sinus Sampling
Pituitary ACTH Hypersecretion

Introduction: Adrenocorticotropic hormone (ACTH)-dependent Cushing syndrome is due to corticotroph adenoma or hyperplasia in 60 to 80% of the cases and in this setting it is called Cushing disease; less frequently, it results from an ectopic ACTH and/or corticotropin-releasing hormone (CRH) production. Distinguishing between these two conditions can be extremely difficult. Bilateral inferior petrosal sinus sampling is the gold-standard method for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing syndrome.

Methods: We retrospectively analyzed the fourteen bilateral inferior petrosal sinus sampling that were performed consecutively to fourteen patients with ACTH-dependent Cushing syndrome, between 2005 and 2016 in our hospital. ACTH levels from both inferior petrosal sinus and peripheral blood were measured before and after CRH administration – 0', 5', 10' and 15'. Ratios of central-to-peripheral and interpetrosal ACTH levels were calculated.

Results: Bilateral inferior petrosal sinus sampling was uneventfully performed in all patients. Results were suggestive of Cushing disease in twelve patients and of ectopic production of ACTH and/or CRH in two patients. Among patients with a central-to-peripheral ACTH gradient, this was observed in basal conditions in 10/12 (83.3%) and after CRH administration in the remaining. In the absence of a central-to-peripheral ACTH gradient, two patients were diagnosed as having ectopic ACTH and/or CRH production.

Tumor lateralization suggested by bilateral inferior petrosal sinus sampling was confirmed in 77.8% of the patients who underwent transsphenoidal surgery (n = 9) and the immunohistochemistry confirmed the ACTH-secreting pituitary adenoma in all of them. Three patients are waiting for surgery.

Discussion: Inferior petrosal sinus sampling was a safe and well-tolerated procedure in our study group. It was effective in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing syndrome and useful in planning Cushing disease surgical therapy.

Introdução

A síndrome de Cushing (SC) é uma patologia endócrina cujas manifestações clínicas decorrem de um excesso de cortisol em circulação.¹ As estimativas da sua incidência são imprecisas e subestimam a incidência da SC iatrogénica, do hipercortisolismo sub-clínico e da SC por produção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e/ou hormona libertadora de corticotrofina (CRH). Relativamente à incidência dos tumores hipofisários produtores de ACTH, principal causa de SC de causa endógena, estima-se que seja de 5 a 10 casos por milhão de pessoas por ano.² Com base nestes números, a incidência em Portugal será de 50 – 100 casos ano.

As manifestações clínicas clássicas da SC são a expressão dos níveis séricos supra fisiológicos de cortisol: ganho acelerado de peso e redistribuição da gordura corporal, levando à deposição de tecido adiposo em locais característicos, particularmente na face (fácies em *lua-cheia*), região interescapular (*buffalo hump*), escavados supra-claviculares e no leito mesentérico (obesidade central); diminuição da força muscular proximal e fadiga (miopatia dos esteroides); estrias cutâneas purpúreas, equimoses fáceis e osteoporose; aumento da gliconeogénese hepática e da insulino-resistência com eventual diminuição da tolerância à glicose e diabetes *mellitus*; face pletórica; hipertensão arterial, sobretudo em doentes acima dos 40 anos, e imunodepressão; alterações emocionais que podem ser graves, variando desde irritabilidade e labilidade emocional até depressão grave, confusão ou psicose – encefalopatia dos esteroides.²⁻⁶ Nas mulheres, a elevação dos níveis dos androgénios da glândula suprarrenal (SR) pode originar acne, hirsutismo, oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade. Nos homens, a diminuição da libido ou impotência podem estar presentes.²⁻⁶

A SC de causa endógena pode ser dependente ou independente

da hormona adrenocorticotrófica (ACTH).¹ Por sua vez, a SC ACTH-dependente pode resultar da produção de ACTH por adenoma ou hiperplasia de corticotrofos ou, mais raramente, da produção ectópica de ACTH e/ou de CRH.^{1,7,8}

As provas funcionais (teste de estimulação com hormona libertadora de corticotrofina – CRH – e prova de supressão prolongada com altas doses de dexametasona), bem como os métodos de imagem, ajudam ao diagnóstico diferencial entre produção eutópica ou ectópica de ACTH.^{1,7,8} A sensibilidade e especificidade da supressão prolongada com altas doses de dexametasona é de 60-80%. A prova de estimulação com CRH tem sensibilidade de 70-93% e especificidade de 95-100%.^{1,7} A ressonância magnética (RM) selar com contraste com gadolínio tem uma sensibilidade de cerca de 80%.¹ No entanto, devido à elevada prevalência (10-20%) de “incidentalomas” hipofisários não secretores, a deteção de um adenoma hipofisário não estabelece o diagnóstico definitivo de doença de Cushing (DC).^{1,7,9} Assim, apenas lesões detetadas na RM selar associadas a hipercortisolismo clínico e laboratorial podem ser consideradas diagnósticas de DC, estando o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (CBSPis) com estimulação por CRH indicada em todos os outros casos.¹

O CBSPis apresenta elevada sensibilidade e especificidade e é o método *gold-standard* para a distinção entre produção hipofisária de ACTH e produção ectópica de ACTH e/ou CRH.^{1,7,10-13} No CBSPis os níveis de ACTH medidos no sangue venoso recolhido perto da hipófise são comparados com os níveis sanguíneos periféricos antes e após estímulo com CRH (5, 10 e 15 minutos).^{1,7,8,10-13} Se o gradiente entre esses valores for ≥ 2 em estado basal ou ≥ 3 após administração de CRH, é sugestivo de DC.^{1,7,8,10-13} A inexistência deste gradiente é sugestiva de origem ectópica. Um gradiente de ACTH central/periferia ≥ 3 após administração de CRH apresenta uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de DC.¹ O gradiente entre os seios petro-

nos inferiores pode ser útil na lateralização de pequenos adenomas intra-hipofisários, se o gradiente interpetroso for $\geq 1,4$.^{1,7,8,10-13} Contudo, a precisão reportada (tendo como *gold-standard* os achados cirúrgicos) é, globalmente, de cerca de 78% (varia entre 50 e 100%), pelo que a exploração cirúrgica de toda a hipófise é frequentemente realizada, independentemente da lateralização sugerida no CBSPIs.^{1,7,14}

Os objetivos deste estudo foram avaliar o papel do CBSPIs no diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente e na determinação da lateralidade de adenomas hipofisários.

Métodos

Análise retrospectiva dos registos médicos de catorze doentes com SC ACTH-dependente, dois do sexo masculino e doze do sexo feminino, com uma idade média de 45 ± 12 anos (27-70 anos), que realizaram CBSPIs no Serviço de Neurorradiologia do nosso hospital entre os anos de 2005 e 2016.

Todos os doentes submetidos a CBSPIs apresentavam evidência clínica de hipercortisolismo, tendo o diagnóstico sido confirmado laboratorialmente. Em todos se havia verificado a ausência de supressão do cortisol plasmático após a prova de supressão noturna com 1 mg de dexametasona. Considerou-se que a SC era ACTH-dependente porque a ACTH plasmática era detetável apesar da existência de hipercortisolismo. Todos os doentes realizaram RM da sela turca e em nenhum se evidenciou micro ou macroadenoma hipofisário.

Durante o CBSPIs foram obtidas amostras de ACTH basais e após estímulo com 100 μg de CRH aos 5, 10 e 15 minutos. De acordo com a literatura, considerou-se que o ACTH era de origem hipofisária sempre que o gradiente central/periferia foi ≥ 2 em condições basais e/ou ≥ 3 após administração de CRH. Para calcular o gradiente de ACTH central/periferia, após administração de CRH, usou-se o valor máximo pós estimulação.

No que respeita à localização intra-hipofisária do adenoma (lateralização: direita ou esquerda), e tal como proposto por outros autores,^{1,7,8,10-13} o diagnóstico de lateralidade dependeu de um gradiente entre os seios $\geq 1,4$.

Nos doentes submetidos a cirurgia transfenoidal considerou-se confirmado o diagnóstico de produção hipofisária de ACTH sempre que os estudos de imunohistoquímica revelaram imuno-

positividade para ACTH.

Técnica do cateterismo: Todos os doentes foram submetidos a sedação ou anestesia e anticoagulação com heparina (2000-3000 U). Foram puncionadas e cateterizadas as duas veias femorais e colocados cateteres de trabalho em ambos os seios petrosos inferiores. O seu posicionamento foi confirmado por fluoroscopia (venografia) (Fig. 1). Foram recolhidas amostras simultâneas de sangue do SPI direito, SPI esquerdo e de uma veia periférica em condições basais e 5, 10 e 15 minutos após a estimulação com 100 μg de CRH.

Colheita das amostras: Durante cada CBSPIs, foram colhidas doze amostras de 2,5 mL de sangue, posteriormente colocadas num tubo com EDTA como anticoagulante, para a determinação de ACTH.

Resultados

O CBSPIs decorreu sem intercorrências nos catorze doentes, não se tendo verificado complicações técnicas ou clínicas.

Gradiente de ACTH central-periferia: Os valores individuais de ACTH basal e após estímulo com CRH encontram-se detalhados na Tabela 1. Em doze doentes, os gradientes foram sugestivos de DC: em dez (71,4%) o gradiente de ACTH central-periferia observou-se logo em condições basais; nos dois restantes, só a avaliação após estimulação tornou óbvio o gradiente (Tabela 1, casos 5 e 12). Em dois doentes (14%) não se verificou gradiente (Tabela 1, casos 2 e 9), sendo esta ausência sugestiva de produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Cirurgia Transfenoidal: A cirurgia transfenoidal foi realizada em nove/doze doentes com indicação para esta intervenção. A histologia confirmou em sete (77,8%) o diagnóstico de adenoma hipofisário secretor de ACTH. Nos outros dois (Tabela 1, casos 6 e 12), a histologia não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário e a imunohistoquímica não revelou reatividade para ACTH. Três doentes encontram-se a aguardar cirurgia (Tabela 1, casos 7,13 e 14).

Lateralização do adenoma hipofisário: Nos sete doentes em que a histologia confirmou a presença de adenoma, houve coincidência entre a localização deste e a sugerida pelo gradiente. Em dois casos, a histologia não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário, não se confirmando a lateralidade sugerida

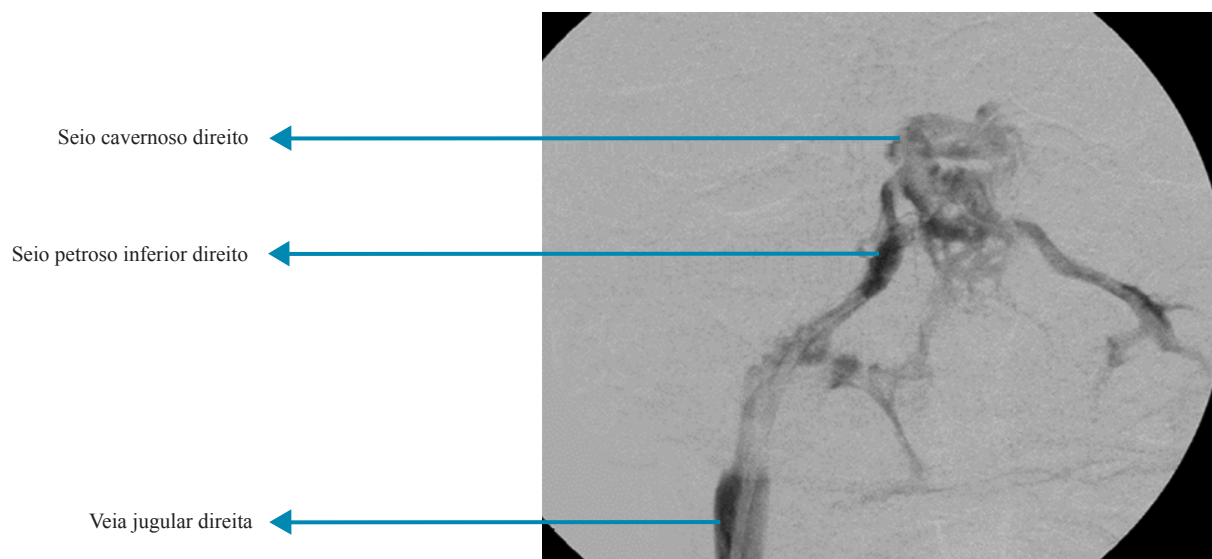


Figura 1. Cateterismo do SPI direito com venografia retrógrada.

Tabela 1. Níveis de ACTH em condições basais e pós-CRH.

Doente	ACTH (pg/mL) - Basal					ACTH (pg/mL) - Pós-CRH – pico máximo				
	SPIE	SPID	Periferia	SPI/Periferia	Gradiente Inter-SPIs	SPIE	SPID	Periferia	SPI/Periferia	Gradiente Inter-SPIs
1	175	58,4	14	12,5	3	509	165	17,3	29,4	3
2	136	140	126	1,1	1,0	143	159	128	1,2	1,1
3	2114	1142	60,7	34,8	1,9	2363	5916	201	29,4	2,3
4	33,7	162	32,6	5,0	4,8	39,5	235	43,5	5,4	5,9
5	89,9	86,3	79,2	1,1	1,0	521	167	88,3	5,9	3,1
6	85,2	536	73,3	7,3	6,3	241	>1250	175	7,1	5,2
7	458	23,9	22,1	20,7	19,2	2146	49,2	37,6	57,1	43,6
8	147	3742	129	29	25,5	163	3743	125	29,9	23
9	86,4	77,7	73	1,2	1,1	137	99,8	93,1	1,5	1,4
10	2295	29,3	29,1	78,9	78,3	> 10 000	130	106	94,3	76,9
11	22,9	64	20	3,2	2,8	35,7	11 693	27,1	431,5	327,5
12	19,6	24	18,4	1,3	1,2	446	2008	31,7	63,3	4,5
13	1100	77,2	67,5	16,3	14,2	6951	195	99,1	70,1	35,6
14	1349	495	46,2	29,2	2,7	4015	3045	58	69,2	1,3

SPI – seio petroso inferior, SPIE – seio petroso inferior esquerdo, SPID – seio petroso inferior direito.

Valores de referência de ACTH em condições basais: 0-46 pg/mL

Nos casos em que o valor de ACTH era > 2500 pg/mL e > 10000 pg/mL, utilizou-se o valor de 2500 e de 10 000 respetivamente para cálculo da relação SPI/periferia e do gradiente inter-SPIs.

pelo gradiente. No doente submetido a suprarrenalectomia bilateral que apresentava gradiente inter-SPIs positivo (Tabela 1, caso 9), não se verificou evidência posterior de adenoma hipofisário.

Evolução clínica: Doze doentes apresentaram CBSPIs sugestivo de DC e dois de produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Nove dos doze doentes com CBSPIs sugestivo de DC foram submetidos a cirurgia transfenoidal (Tabela 1, casos 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11 e 12) e três encontram-se a aguardar cirurgia (Tabela 1, casos 7, 13 e 14). Dos nove doentes operados:

- Seis (66,7%) encontram-se em eucortisolismo clínico e laboratorial (Tabela 1, casos 1, 3, 4, 8, 10 e 11). A histologia confirmou o diagnóstico de adenoma hipofisário produtor de ACTH e a imunohistoquímica revelou imunorreatividade para ACTH em todos estes doentes.
- Dois (22,2%) apresentam persistência do hipercortisolismo (Tabela 1, casos 6 e 12). Nestes, a histologia da peça operatória não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário e a imunohistoquímica não revelou imunorreatividade para ACTH.
- Um (11,1%) encontra-se em hipocortisolismo (Tabela 1, caso 5), sob terapêutica de substituição com hidrocortisona. A histologia confirmou o diagnóstico de adenoma hipofisário produtor de ACTH e a imunohistoquímica revelou imunorreatividade para ACTH.

Relativamente aos dois doentes com CBSPIs sugestivo de produção ectópica de ACTH e/ou CRH, dada a gravidade da situação clínica, foram ambos submetidos a suprarrenalectomia bilateral. Num caso (Tabela 1, caso 2) diagnosticou-se, posteriormente, um tumor neuro-endócrino do pulmão que foi excisado, tendo-se documentado imunorreatividade para ACTH – neste doente, o valor de ACTH presente na Tabela 1 após administração de CRH pode não corresponder ao seu pico máximo, dado que não foi possível aferir os valores aos 5 e 10 minutos pelo facto de as amostras se encontrarem coaguladas, sendo o valor considerado o referente aos 15 minutos. No outro caso (Tabela

1, caso 9), não houve evidência de adenoma hipofisário após a suprarrenalectomia bilateral e não foi possível, até agora, identificar a produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Discussão

O diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente representa um desafio, dada a baixa sensibilidade e especificidade dos métodos laboratoriais e dos exames imagiológicos não invasivos e dada a própria história natural da doença.^{1,7,8,10-16} Deste modo, o CBSPIs com alta sensibilidade e especificidade, é o método *gold-standard* para esta distinção.^{1,7,8,10-16}

Na nossa amostra, todos os CBSPIs decorreram sem complicações técnicas ou clínicas e todos os doentes com a confirmação histológica de adenoma hipofisário secretor de ACTH apresentaram gradiente de ACTH central-periferia. Em dois casos, este gradiente só foi documentado após estimulação com CRH.

Foram observados falsos positivos em dois doentes (Tabela 1, casos 6 e 12) que, apesar de apresentarem CBSPIs sugestivos de DC, esta não foi confirmada pela histologia da peça operatória após cirurgia transfenoidal. Nestes doentes verificou-se persistência do hipercortisolismo após a cirurgia. Apesar de raros, encontram-se descritos falsos positivos em doentes com tumores ectópicos secretores de CRH de forma isolada ou associada à secreção de ACTH.^{1,7,16}

Em nove doentes submetidos a cirurgia transfenoidal, o CBSPIs lateralizou corretamente o tumor em sete, o que corresponde a 77,8% dos casos. Este valor encontra-se em consonância com o descrito na literatura.^{1,7,14}

Na nossa amostra, e à semelhança do descrito pela maioria dos autores, o CBSPIs foi um procedimento seguro e bem tolerado, não tendo existido qualquer complicação. Está descrito que a taxa de complicações durante o CBSPIs está inversamente relacionada com a experiência do operador, pelo que este procedimento apenas deve ser realizado em centros com experiência comprovada.^{1,7,8,10-16} A complicação mais frequente é o hematoma

na região inguinal, presente em cerca de 5% dos doentes.^{1,7} Apesar de muito raros, foram descritos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquémicos secundários ao CBSPIs e que eventualmente poderão estar relacionados com o tipo de cateter utilizado.^{1,7,16} Eventos tromboembólicos, tais como trombose do seio cavernoso e trombose venosa profunda, e que podem originar tromboembolismo pulmonar, também podem ocorrer e podem ser justificados pelo estado de hipercoagulabilidade presente na SC, pelo que a administração de heparina é essencial para a sua prevenção.^{1,7,16}

O nosso estudo apresenta limitações, nomeadamente o facto de a amostra ter dimensões reduzidas e de a grande maioria dos doentes apresentar DC, o que poderá ser justificado pela baixa prevalência da produção ectópica de ACTH e/ou CRH quando se analisam os resultados de apenas um centro. Outra limitação do nosso estudo corresponde ao facto de os doentes não terem realizado provas funcionais (teste de estimulação com CRH e prova de supressão prolongada com altas doses de dexametasona) para diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente. Não obstante, os nossos resultados encontram-se em consonância com o descrito na literatura para populações maiores.

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.

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).

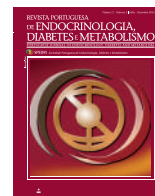
Referências

1. Deipolyi AR, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing disease. *J Vasc Diagn*. 2015; 3:1-7.
2. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p.500-14.
3. Jameson JL. Disorders of the adrenal cortex. In: Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p.2254-9.
4. Morris DG, Grossman A, Nieman LK. Cushing's syndrome. In: Jameson JL, De Grot LJ, Kretser D, editors. *Endocrinology Adult and Pediatric*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.p.282-3.
5. McPhee SJ. Disorders of the adrenal cortex. In: McPhee SJ, Ganong WF, editors. *Pathophysiology of Disease: an Introduction to Clinical Medicine*. Philadelphia: McGraw-Hill; 2006. p.598-607.
6. Adler GK. Cushing's syndrome. *Emedicine* 2015. [accessed Jun 2016] Available from:<http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>
7. Utz A, Biller BM. The Role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:1329-38.
8. Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology*. 1991; 178:37-47.
9. Booth GL, Redelmeier DA, Grosman H, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S. improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2291-5.
10. Belli S, Oneto A, Mendaro E. El cateterismo bilateral y simultáneo de los senos petrosos inferiores en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Rev Méd Chile*. 2007; 135:1095-1102.
11. Silva JMA, Aguiar GB, Conti ML Leite dos Santos AR, Lima Junior AR, Veiga JC. Aspectos técnicos e funcionais da cateterização dos seios petrosos inferiores na síndrome de Cushing ACTH dependente. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58:758-64.
12. Giraldo FP, Carvallo LM, Tortora F, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, et al. The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus*. 2015; 38:1-7.
13. Lad SP, Patil CG, Laws Jr ER, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2007; 23:1-6.
14. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2285-93.
15. Kharb S, Gundurthi A, Pandit A, Garg MK, Brar KS, Singh A, et al. Inferior petrosal sinus sampling: Final solution to a riddle called "Cushing's syndrome". *Med J Armed Forces India*. 2013;69:74-7.
16. Deipolyi A, Karaosmanoglu A, Habito C, Brannan S, Wicky S, Hirsch J, et al. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic evaluation of Cushing syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2012; 18:132-8.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Categorização TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) e Bethesda de Nódulos da Tiróide: Experiência Institucional



Ana Germano^a, Willian Schmitt^a, Cátia Ribeiro^b, Helder Simões^c, Gabriela Gasparinho^b, Marco Ferreira^b, António Gomes^d

^a Departamento de Radiologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

^b Departamento de Patologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

^c Departamento de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal

^d Departamento de Cirurgia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de junho de 2016

Aceite a 30 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Citodiagnóstico

Nódulo da Tiróide/classificação

Nódulo da Tiróide/diagnóstico por imagem

Nódulo da Tiróide/patologia

R E S U M O

Introdução: As categorizações TIRADS (*thyroid imaging reporting and data system*) e Bethesda atribuem riscos de malignidade e propõem recomendações a seguir visando uniformizar a interpretação desses exames pelos radiologistas e anatomopatologistas e triar eficazmente nódulos da tiróide para cirurgia ou seguimento.

O objectivo do estudo foi avaliar o risco de malignidade das categorias diagnósticas TIRADS e Bethesda nos nódulos da tiróide puncionados na nossa Instituição.

Material e Métodos: Foi efectuado um estudo transversal, descritivo e analítico, com avaliação retrospectiva dos dados.

Incluíram-se 906 nódulos da tiróide de 842 doentes consecutivos, puncionados entre 01/01/2012 e 31/12/2014. Obteve-se confirmação histológica em 173 nódulos (19,1%). Os diagnósticos citológicos foram categorizados pelo sistema Bethesda.

Foram estratificados 743 nódulos nas categorias TIRADS.

Estimou-se o risco de malignidade das diferentes categorias TIRADS e Bethesda.

Resultados: A percentagem de nódulos malignos entre os operados foi de 26,7 em 2012, 36,9 em 2013 e 55,2 em 2014.

Nos estratos TIRADS 2, 3, 4a, 4b e 5 incluíram-se respectivamente 25; 354; 298; 49 e 17 nódulos. Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre os riscos de malignidade dos nódulos pouco suspeitos (2, 3 e 4a – 5%) e muito suspeitos (4b e 5 – 48,5%), $p < 0,001$.

As percentagens de nódulos nas categorias Bethesda I; II, III, IV, V e VI foram de 9,8; 73,1; 6,1; 5; 3,3 e 28, com riscos de malignidade respectivos de 2 a 15%; 1 a 8%; 13 a 35%; 24 a 33%; 57 a 77% e 84 a 100%.

Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre os riscos de malignidade dos nódulos não cirúrgicos (I, II e III – 2 a 14%) e cirúrgicos (IV a VI – 49 a 65%), $p < 0,001$.

Conclusão: Na classificação TIRADS, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos na categoria dos provavelmente benignos e inferior à esperada de nódulos malignos nas categorias de elevada suspeição.

Na classificação de Bethesda, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos nas categorias benigno/indeterminado.

Estas duas técnicas têm sido benéficas na triagem pré-cirúrgica dos pacientes com nódulos da tiróide, facto demonstrado por aumento progressivo da percentagem de nódulos malignos entre os tumores operados de 2012 a 2014.

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: asgermano@gmail.com (Ana Germano)

Departamento de Radiologia - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Amadora IC19

2720-276 Amadora

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.017>

1646-3439/© 2017 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/>).

TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) and Bethesda Categorization of Thyroid Nodules: Single Institution Experience

ABSTRACT

Keywords:

Cytodiagnosis
Thyroid Nodule/classification
Thyroid Nodule/diagnostic imaging
Thyroid Nodule/pathology

Introduction: Thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) and Bethesda categories attribute malignancy risks and propose recommendations, aiming to standardize radiologists' and pathologists' interpretation and triage of nodules into surgery or follow-up.

We intend to gauge the risk of TIRADS and Bethesda after introducing these techniques to this institution.

Methods: A cross-sectional, descriptive, and analytical study, with retrospective data analysis, was performed.

A total of 906 thyroid nodules from 842 consecutive patients, examined between 01/01/2012 and 31/12/2014, were included. Histological confirmation was obtained in 173 nodules (19.1%). Cytology was categorized by the Bethesda system.

Ultrasound images of 743 nodules were stratified into TIRADS categories.

Malignancy risk was estimated for each TIRADS and Bethesda category.

Results: Nodule malignancy rate was 26.7% in 2012, 36.9% in 2013, and 55.2% in 2014.

The number of nodules included in TIRADS strata 2; 3; 4a; 4b, and 5 were 25; 354; 298; 49, and 17 respectively. There was a statistically significant difference between the malignancy risk of slightly suspicious (2, 3, and 4a - 5%) and highly suspicious (4b and 5 - 48.5%) nodules, $p < 0.001$.

Nodule rates for Bethesda categories I; II; III; IV; V, and VI were 9.8%; 73.1%; 6.1%; 5%; 3.3%, and 2.8% respectively. Their corresponding malignancy risks were 2-15%; 1-8%; 13-35%; 24-33%; 57-77%, and 84-100%.

A significant difference in malignancy rates was found between non-surgical (I, II, and III: 2-14%) and surgical (IV-VI: 49-65%) nodules, $p < 0.001$.

Conclusion: Institutional prevalence of malignant nodules within benign TIRADS categories was higher than expected, whereas within suspicious TIRADS categories it was lower.

Concerning Bethesda categorization, institutional prevalence of malignant nodules within benign/indeterminate categories was greater than expected.

These techniques have proven beneficial for pre-surgical triage of thyroid nodules, as shown by the steady increase in the percentage of malignant nodules within tumours operated on between 2012 and 2014.

Introdução

Na população em geral a prevalência de nódulos da tiróide é elevada, sendo que, com o uso generalizado de técnicas de imagem, particularmente a ecografia de alta resolução, são identificados nódulos em até cerca de 70% dos indivíduos.¹ A grande maioria dos nódulos são benignos e mesmo entre os menos de 10% de nódulos malignos, predominam os carcinomas papilares, com excelente prognóstico.²

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), sobretudo se guiada por ecografia é indiscutivelmente a técnica a utilizar para diferenciar nódulos benignos e malignos. Não sendo possível punccionar todos os nódulos identificados, tornou-se necessário definir critérios, clínicos e ecográficos, que permitam fazer essa selecção, tendo sido estabelecidas linhas de orientação diagnóstica por várias sociedades, sendo as mais difundidas as recentemente actualizadas da American Thyroid Association (ATA).³

A categorização ecográfica TIRADS (*thyroid imaging reporting and data system*) é um sistema alternativo de classificação dos nódulos da tiróide que pretende, à semelhança da categorização BIRADS,⁴ utilizada nos nódulos mamários, simplificar a interpretação das ecografias pelos radiologistas, facilitar a comunicação com os restantes grupos da equipa multidisciplinar e reduzir o número de procedimentos invasivos desnecessários.

Esta classificação sofreu uma evolução histórica, desde que foi inicialmente publicada por Horvath *et al*⁵ e Park *et al*⁶ em 2009. É importante clarificar que actualmente se utilizam com mais frequência duas versões distintas da classificação TIRADS, ambas

desenvolvidas entre 2011 e 2013: a do grupo asiático de Kwak *et al*,^{7,8} e a do grupo francês de Gilles Russ *et al*.⁹⁻¹¹

No Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF) utilizamos habitualmente o modelo do grupo francês, que consideramos vantajoso por ter associado um atlas e um léxico semiológico, ter menos categorias que as versões TIRADS anteriormente desenvolvidas, e assim tornar mais fácil e objectiva, na prática clínica, a classificação ecográfica dos nódulos. Por ser também a classificação em que temos mais experiência, foi a que preferimos para este estudo retrospectivo.

O grupo de Gilles Russ⁹⁻¹¹ considerou suspeitas as quatro características previamente descritas por Kim *et al*:¹² mais alto que largo; contornos irregulares; hipoeogenicidade marcada e microcalcificações, às quais juntou a elevada rigidez na elastografia, no caso de este *software* se encontrar disponível.

Prospectivamente definiu e aperfeiçoou as categorias TIRADS, que no modelo final se dividem em dois grupos: I- o grupo dos nódulos com padrões benignos, que inclui as categorias TIRADS 2 e 3 e II- o grupo dos nódulos com padrões suspeitos, que inclui as categorias 4a, 4b e 5. O grupo TIRADS 2 é considerado como tendo um risco de malignidade próximo de zero e inclui os quistos simples, os nódulos "espongiformes" os "white knights", as macrocalcificações isoladas e nódulos isoecogénicos confluentes. Os nódulos TIRADS 3, com um risco de malignidade atribuído de 0,25% são os que não têm nenhum sinal de suspeição e ecoestrutura isoecogénica ou hiperecogénica.

Os nódulos TIRADS 4a são moderadamente hipoeecogénicos, sem nenhum sinal de suspeição, com um risco de malignidade

atribuído de 6%; Os nódulos com um ou dois sinais de suspeição e sem adenopatias suspeitas associadas, pertencem à categoria 4b, com risco de malignidade estimado em 69%. A presença de três a cinco sinais de suspeição ou de adenopatias suspeitas define o grupo 5, em que o risco de malignidade é de praticamente 100%.

No que se refere ao diagnóstico citológico dos nódulos punccionados, em 2007 o National Cancer Institute (NCI) organizou uma conferência em Bethesda com o objectivo de definir uma terminologia uniforme para relatar citologias da tiróide. A classificação daí resultante inclui 6 categorias, da I, não diagnóstica à VI, maligna, cada uma com uma prevalência esperada, um risco de malignidade implícito (que varia de 1-4% para os nódulos não diagnósticos a 97-99% para os malignos) e uma proposta de seguimento atribuída.^{13,14} Estas recomendações foram actualizadas pela ATA: para a categoria “não diagnóstico” (I), é proposto actualmente repetir a citologia com apoio ecográfico e se possível com citologista presente durante o procedimento. Se o resultado for repetidamente não diagnóstico e o nódulo tiver um padrão ecográfico suspeito, ponderar controlo evolutivo apertado ou cirurgia. Para a categoria “benigno” (II), a decisão de controlo evolutivo deve ser baseada no padrão ecográfico. No que se refere ao diagnóstico de “lesão folicular de significado indeterminado/atipia de significado indeterminado” (III), ou de “tumor folicular/suspeito de tumor folicular” (IV), o padrão ecográfico do nódulo deve ser avaliado e ponderada a repetição da citologia e/ou realização de estudos moleculares, antes de se considerar a hipótese de cirurgia. Nas categorias “suspeito de malignidade” (V) ou “maligno” (VI), a cirurgia é recomendada excepto se contra-indicada pela clínica ou se se tratar de um microcarcinoma papilar, sem evidência de metástases.³

O modelo TIRADS de G. Russ é facilmente aplicável à prática clínica e, na nossa instituição a classificação de Bethesda é usada desde 2011 nos relatórios de citologia da tiróide. Tendo em conta as implicações práticas relacionadas com as duas categorizações no que se refere à selecção dos nódulos a punccionar e ao seguimento cirúrgico ou médico a propor a cada doente, consideramos importante verificar se na nossa instituição as frequências e os riscos observados são idênticos aos previstos. Os objectivos deste trabalho são então:

1. Avaliar a proporção de nódulos e o risco de cada uma das categorias da classificação de Bethesda nas citologias efectuadas no HFF e comparar esse risco com o atribuído pelo NCI.
2. Comparar o risco de malignidade dos nódulos da tiróide punccionados nesta instituição com o da categorização TIRADS.

Material e Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, com avaliação retrospectiva dos dados.

População do estudo

O estudo foi efectuado no HFF, tendo sido revistos os relatórios de todas as citologias efectuadas entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2014, quer por palpação (n = 122), quer guiadas por ecografia (n = 784), assim como os diagnósticos histológicos e as avaliações ecográficas sempre que disponíveis.

Foram punccionados 906 nódulos em 842 pacientes consecutivos.

O estudo foi efectuado por nódulo e não por indivíduo.

Nos doentes operados, só os nódulos punccionados, identificamos por correlação com as imagens e relatórios de ecografia e de

citologia, foram considerados para análise estatística. Os microcarcinomas incidentais foram excluídos dessa análise.

A Comissão de Ética da Instituição aprovou formalmente este estudo retrospectivo e dispensou o consentimento informado para revisão dos dados.

Avaliação imagiológica

As ecografias foram executadas num ecógrafo GE Logic E9 com sonda linear ML 6-15 MHz ou num ecógrafo Toshiba APLIO XV com sonda linear PLT805AT 5-12 MHz. Foram revistos os relatórios e as imagens de ecografia arquivadas no *picture archiving and communication system* (PACS).

Citologia aspirativa com agulha fina:

- Guiada por ecografia:

O nódulo a punccionar foi em cada caso seleccionado utilizando os critérios propostos pela ATA² em 2009. Na ausência de características clínicas ou ecográficas de suspeição, e em caso de solicitação clínica, seleccionou-se o nódulo de maiores dimensões.

A punção foi efectuada, após desinfeção cutânea, utilizando a técnica aspirativa, agulhas 25 gauge e punho metálico.

Habitualmente não foi utilizada anestesia. Em casos particulares, esta foi efectuada com lidocaína subcutânea ou com um anestésico tópico (Emla® ou cloreto de etilo).

Foram efectuados esfregaços em lâminas, subsequentemente secas ao ar para coloração May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou imediatamente preservadas em álcool a 95% para coloração de Papanicolau.

Se considerado necessário, o lavado da agulha foi ainda preservado em meio líquido (Cytolyt®).

A citotécnico esteve presente na sala em todos os procedimentos. Utilizou-se uma coloração rápida (*diff-quick*), com o objectivo de verificar a adequabilidade da amostra (mínimo de 6 grupos de pelo menos 10 células foliculares bem preservadas).

Quando a amostra foi considerada inadequada pelo citotécnico, a punção foi repetida, na mesma sessão, até ao máximo de três a quatro vezes por nódulo.

- Não guiada por ecografia:

O procedimento efectuado foi idêntico, contudo reservado a nódulos palpáveis.

Os relatórios citológicos foram categorizados de acordo com o sistema de Bethesda.^{13,14}

Quando o relatório citológico é “não diagnóstico” ou “lesão folicular de significado indeterminado”, está indicado repetir a citologia. Esta foi solicitada pelos clínicos uma vez em 90 nódulos e duas vezes em 10 nódulos. Nestes casos, considerou-se para a análise estatística a categoria de maior risco ou a categoria benigno, se obtida na última punção efectuada, com anteriores não diagnóstica ou LFSI.

Análise estatística

O risco de malignidade das categorias de Bethesda foi calculado de acordo com a metodologia proposta por Ho *et al*¹⁵:

- O limite inferior da estimativa foi calculado dividindo o número de nódulos malignos confirmados por histologia pelo número total de nódulos em cada categoria. Assumir que os nódulos não operados são benignos subestima a prevalência de malignidade em cada categoria.
- O limite superior da estimativa foi obtido dividindo o número de nódulos malignos confirmados pelo número de nódulos operados em cada categoria. Isto implica necessariamente um viés de selecção, que sobrestima a prevalência de malignidade.

- Assume-se que a verdadeira prevalência de malignidade se encontra entre os dois níveis.

Para a análise do risco das categorias TIRADS, foram considerados benignos (negativos) os nódulos classificados como benignos na citologia ou histologicamente comprovados como benignos. Foram considerados malignos (positivos) os nódulos classificados como malignos na citologia ou com diagnóstico histológico de malignidade. Assim, foram seleccionados 743 nódulos, após exclusão de 40, em que as imagens ou relatório de ecografia disponíveis não permitiram a classificação do nódulo. Foram ainda excluídos 123 nódulos com CAAF não diagnóstica (Bethesda I) ou das categorias Bethesda III, IV ou V) e simultaneamente sem diagnóstico histológico, por o risco calculado para essas categorias não permitir que fossem assumidos como benignos ou malignos.

Para comparação entre grupos usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste χ^2 (qui-quadrado) ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas.

A análise estatística foi efectuada usando o *software* IBM SPSS *Statistics* para Macintosh versão 21; SPSS Chicago, IL. A significância estatística foi definida para $p < 0,05$.

Resultados

Dos 906 nódulos, 291 foram puncionados em 2012, 372 em

2013 e 243 em 2014. Em 782 doentes foi puncionado apenas um nódulo; 56 doentes tiveram dois nódulos puncionados e quatro doentes foram submetidos à punção de três nódulos.

Dos 173 nódulos operados, em 2012, 26,7% (16/60) foram malignos; em 2013 este número subiu para 36,9% (31/84) e em 2014 para 55,2% (16/29).

As características demográficas da amostra estão sumarizadas na [Tabela 1](#). Não se documentou diferença com significado estatístico entre os nódulos histologicamente confirmados como benignos ou malignos para as variáveis idade e género do paciente, dimensão do nódulo, lobo ou detecção incidental de microcarcinomas. A percentagem de nódulos malignos foi significativamente superior nos nódulos puncionados com controlo ecográfico.

A prevalência e o risco de malignidade calculados para a classificação de Bethesda estão descritos na [Tabela 2](#). A prevalência observada nas diferentes categorias de Bethesda foi idêntica à sugerida pelo NCI. O risco de malignidade calculado foi superior ao previsto nas categorias I, II e III e idêntico nas categorias IV, V e VI.

Quando subcategorizamos a classificação em grupos teoricamente com indicação cirúrgica (IV, V e VI) e sem indicação cirúrgica (I, II e III), estimamos riscos de malignidade significativamente superiores no primeiro grupo ([Tabela 2](#)).

O risco de malignidade calculado para cada categoria TIRADS está sumarizado na [Tabela 3](#).

Tabela 1. Resumo das características da população de estudo

	Todos (n = 906)	Cirurgia (n = 173)			Valor p
		Todos	Benignos	Malignos	
Idade (anos)	59	55	55	53	0,835 ^a
Mediana (mín.-máx.)	(7-90)	(16-81)	(26-80)	(16-81)	
Género					0,522 ^b
masculino	116	21	13	8	
feminino	790	152	97	55	
Dimensões (mm)	22	30	32	23	0,099 ^a
Mediana (mín.-máx.)	(6-100)	(7-100)	(7-100)	(7-70)	
Lobo					0,237 ^c
direito	392	70	50	20	
esquerdo	432	89	52	37	
istmo	75	13	8	5	
omisso	7	1	1		
Punção por ecografia					0,043 ^b
sim	784	141	85	56	
não	122	32	25	7	
Microcarcinomas incidentais nas tiroides operadas ^f					0,107 ^b
sim	NA ^e	46	26	20	
não	NA ^e	123	84	39	
omisso		4 ^d			

^a Mann-Whitney; ^b exacto de Fisher; ^c qui-quadrado; ^d dois casos não operados, carcinomas anaplásicos, dois casos operados noutra instituição, sem informação sobre eventual coexistência de microcarcinomas; ^e NA (não aplicável); ^f microcarcinomas distintos dos nódulos caracterizados por ecografia e/ou citologia, detectados incidentalmente nas tiróides operadas.

Tabela 2. Prevalência e risco de malignidade das categorias de Bethesda - valores atribuídos pelo NCI e valores observados no HFF

Categorias Bethesda	HFF % (n)	NCI Bethesda ^{13,14} (%)	Cirurgia (n)	Malignos (n)	Risco (HFF)	Risco (Bethesda) ^{13,14}	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
I	9,8 (89)	< 10	13	2	2-15	1-4		
II	73,1 (662)	60-70	64	5	1-8	0-3		
III	6,1 (55)	< 7	20	7	13-35	5-15		
IV	5 (45)	NA	33	11	24-33	15-30		
V	3,3 (30)	NA	22	17	57-77	60-75		
VI	2,8 (25)	3-7	21	21	84-100	97-99		
Total	100 (906)		173	63				
I, II e III	89 (806)		97	14	1,7-14,4		1,0 (referência)	< 0,001 ^a
IV, V e VI	11 (100)		76	49	49-64,5		10,8 (5,2-22,5)	

^ateste qui-quadrado

Tabela 3. Risco de malignidade das categorias TIRADS – atribuído por Gilles Russ *et al* e observado no HFF.

Categorias TIRADS	Bethesda II ou benigno histologia (%)	Bethesda VI ou maligno histologia (%)	Total	Risco de malignidade HFF (%)	Risco de malignidade G. Russ ⁹⁻¹¹ (%)	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
2	25 (3,7)	0 (0)	25	0	0		
3	339 (50)	15 (23,1)	354	4,2	0,25		
4a	280 (41,3)	18 (27,7)	298	6	6		
4b	32 (4,7)	17 (26,1)	49	34,7	69		
5	2 (0,3)	15 (23,1)	17	88,2	100		
Total	678 (25)	65 (100)	743				
2, 3 e 4a	644 (95)	33 (50,8)	677	5		1,0 (referência)	< 0,001 ^a
4b e 5	34 (5)	32 (49,2)	66	48,5		17,4 (10,1-33,3)	
Total	678 (100)	65 (100)	743				

^ateste qui-quadrado

Verificou-se um aumento do risco de malignidade calculado do TIRADS 2 ao TIRADS 5.

Quando dividimos os nódulos em pouco suspeitos (TIRADS 2 a 4a) e muito suspeitos (TIRADS 4b e 5), obtivemos um risco de malignidade significativamente superior no 2º grupo (Tabela 3).

Consideramos importante avaliar de forma particular os casos discordantes:

- Os dois nódulos classificados como TIRADS 5 que eram benignos na citologia pertenciam ao mesmo paciente. Tratava-se de áreas nodulares com extensas microcalcificações, nos dois lobos, associadas a adenopatias suspeitas. A citologia revelou tratar-se de um raro caso de tiroidite granulomatosa crônica de etiologia desconhecida, associada a linfadenite reactiva (Fig. 1 e 2).

- Os cinco casos com diagnóstico citológico de benignidade que foram malignos na histologia:

Um nódulo misto, predominantemente sólido isocogénico, com 6,5 cm, sem sinais ecográficos de suspeição (TIRADS 3). A

citologia diagnosticou um nódulo colóide com sinais de hiperfunção. Na peça operatória de lobectomia tratava-se de um carcinoma papilar, variante clássica. O paciente foi posteriormente submetido a totalização da tiroidectomia.

Um nódulo sólido, hipocogénico, com algumas áreas hiper-cogénicas, sem sinais de suspeição (TIRADS 4a), com 7 cm. A citologia foi compatível com nódulo colóide e na peça operatória identificou-se um carcinoma papilar, variante folicular, com áreas de padrão oncocítico (Fig. 3).

Dois nódulos no mesmo paciente, adjacentes, com cerca de 3 cm cada, um misto e outro sólido, com componente sólido isocogénico e hipercogénico, sem sinais ecográficos de suspeição, ambos classificados como TIRADS 3 e ambos com diagnóstico citológico de nódulo colóide.

Na peça operatória correspondiam a carcinoma papilar, variante folicular.

A citologia foi posteriormente revista tendo-se mantido o

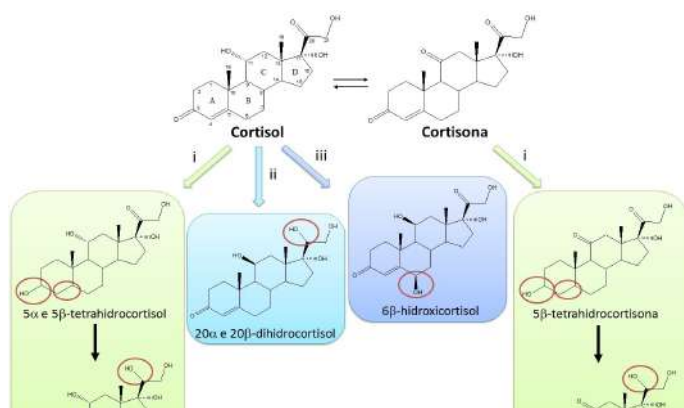


Figura 1. Ecografia da tireóide, corte longitudinal; nódulo TIRADS 5 com citologia benigna (tiroidite granulomatosa crônica)

diagnóstico para o nódulo sólido e alterado o do misto para suspeito de malignidade.

Um nódulo misto, predominantemente sólido hipocogênico, com 4,1 cm, classificado na ecografia como TIRADS 4a, na citologia como nódulo colóide e na peça de lobectomia como carcinoma papilar, padrão comum. O paciente foi posteriormente submetido a totalização da tireoidectomia.

Discussão

- Classificação de Bethesda

Nesta instituição, a prevalência de nódulos diagnosticados em cada categoria do sistema Bethesda encontra-se dentro dos valores preconizados pelo NCI^{13,14} e nas categorias IV, V e VI o risco de malignidade dos nódulos puncionados no HFF é semelhante ao proposto por esse sistema de classificação. Contudo, no que se refere às categorias I, II e III, o risco de malignidade dos nódulos puncionados no HFF é maior. Note-se que o risco de malignidade foi maior nas citologias não diagnósticas do que nos nódulos benignos e foi maior nas LFSI do que nos tumores foliculares.

Várias instituições têm avaliado a casuística própria no que se refere à prevalência de nódulos em cada categoria Bethesda e ao risco de malignidade associado.¹⁶

Na categoria I, o risco de malignidade que obtivemos (2 a 15%) foi superior ao esperado, mas ainda assim muito inferior aos trabalhos de Mufti *et al*¹⁷ e de McElroy *et al*¹⁸ (20 e 43% respectivamente). O trabalho de Kiernan *et al*,¹⁹ em que há verificação histológica de todos os nódulos, revela um risco de malignidade no limite superior do esperado (4%).

Na categoria II, risco calculado para o HFF foi o mais alto entre os trabalhos publicados que analisamos (1-8%). Os cinco nódulos com citologia benigna que se revelaram malignos na histologia eram todos nódulos grandes (3 a 7 cm), um dos quais puncionado sem apoio ecográfico. A amostra obtida pode não ter sido representativa da totalidade da lesão. A presença de um citotécnico no local da punção, ao realizar a coloração rápida e afirmar a adequabilidade da amostra leva a que habitualmente não se repita o procedimento, o que no caso dos nódulos de grandes dimensões pode não ser adequado e representativo. Julgamos que nestes nódulos, independentemente da presença de material adequado à análise na 1ª punção, se deve procurar repetir o procedimento, com amostragem em diferentes zonas do nódulo.

Vários autores têm estudado a categoria III, e constatado que a percentagem de nódulos malignos é significativamente superior à inicialmente proposta^{15,19-21}:

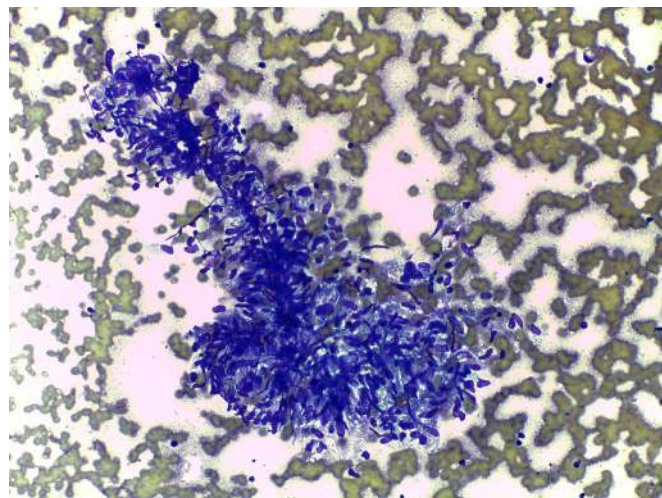


Figura 2. O mesmo nódulo. Tiroidite granulomatosa (esfregaço). Em destaque um granuloma epitelióide necrotizante.

Ho *et al*¹⁵ com uma prevalência de 8% dos nódulos nesta categoria obteve um risco de malignidade entre 26,6 e 37,8%. Onder *et al*,²⁰ num estudo dirigido apenas aos nódulos considerados indeterminados com 6,7% de prevalência da categoria III, verificaram que o risco de malignidade era de 18,9%. Bernstein *et al*,²¹ obtiveram estimativas de risco entre 37% e 46% para os nódulos classificados como Bethesda III, que na série que estudou correspondiam a 12% dos nódulos puncionados. Também na nossa série o risco de malignidade nesta categoria se verificou ser superior ao proposto (13 a 35%). Horne *et al*²² dividiram as citologias Bethesda III em dois subgrupos: os que têm arquitetura microfolicular e aqueles com atipia nuclear e obtiveram taxas de malignidade diferentes nos dois subgrupos. Estes resultados não foram contudo replicados no trabalho de Ho *et al*.¹⁵ Iskandar *et al*²³ obteve um risco de malignidade de 13% nos nódulos desta categoria, semelhante ao proposto pela classificação de Bethesda. As recomendações atuais sugerem que se pondere a utilização de testes moleculares no diagnóstico diferencial citológico dos nódulos desta categoria.³

- Categorização TIRADS

O risco de malignidade institucional dos nódulos categorizados pelo sistema TIRADS foi idêntico ao de Gilles Russ *et al*^{9,10} para a categoria 2 (nódulos benignos), onde não houve falsos positivos. Obtivemos maior prevalência de carcinomas nos nódulos com padrões ecográficos pouco suspeitos (TIRADS 3, 4,2% contra 0,25%) e menor prevalência de carcinomas nos nódulos com

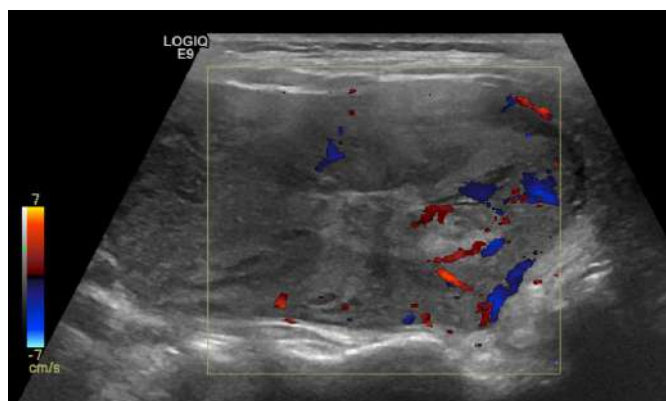


Figura 3. Nódulo sólido com citologia benigna e histologia maligna (carcinoma papilar, variante folicular).

padrões ecográficos suspeitos (TIRADS 4b e 5, respectivamente 34,7% e 88,2% vs 69% e 100%). Os falsos negativos da categoria TIRADS 5 foram dois casos muito raros.

Os resultados obtidos indicam que muitos pacientes classificados com TIRADS 4b e 5 não têm carcinoma, apesar de o facto de serem incluídos nesse grupo aumentar significativamente a probabilidade de o terem quando comparados com os grupos TIRADS 2, 3 ou 4a (OR = 17).

Em termos absolutos, o número de carcinomas nas categorias TIRADS 3 e 4a (33 nódulos) foi maior do que no grupo TIRADS 4b e 5 (32 nódulos).

Estes factos corroboram a evidência de que muitos carcinomas têm características ecográficas pouco suspeitas, e enfatiza a necessidade da caracterização citológica. Moifo *et al*²⁴ obtiveram idênticos resultados.

Há grande discordância no que se refere ao risco de malignidade atribuído a cada categoria TIRADS em diferentes modelos propostos, facto que relacionamos com a inclusão de diferentes dados semiológicos ecográficos e com as distintas metodologias utilizadas.^{5-8,10}

O grupo TIRADS 4 (categorias 4a e 4b) é o mais heterogéneo, com riscos de malignidade que variam entre 5 % e 80% para Horvath *et al*⁵; entre 24% e 90% para Park *et al*⁶; entre 3,3% e 72% para Kwak *et al*^{7,8} e entre 6% e 69% para G. Russ *et al*.^{9,10} No nosso trabalho a percentagem de nódulos malignos neste grupo revelou-se inferior a todos os restantes: 6% a 35%.

- Limitações do estudo

O nosso estudo teve várias limitações:

Em primeiro lugar, o desenho do estudo incluiu 122 nódulos puncionados por anatomopatologistas, sem controlo ecográfico, o que poderia originar um viés de selecção. Este foi mitigado por serem nódulos grandes, palpáveis, e por ter sido inequivocamente identificado o nódulo puncionado, na avaliação conjunta dos relatórios existentes de ecografia e citologia e/ou histologia.

Em segundo, a percentagem de nódulos submetidos a caracterização histológica foi baixa, 19% (173/906), com percentagem de nódulos malignos no limite inferior do expectável (2,8%) e não foi considerado o seguimento clínico/ecográfico. Um terceiro ponto, a nossa decisão de optar por considerar benignos os nódulos com diagnóstico final de “benigno” e citologia prévia “LFSI”, pode ser discutível. Esta resolução foi baseada na prática clínica da nossa instituição, uma vez que é com o pressuposto que o nódulo pode ser reclassificado em “benigno” ou “tumor folicular”, ou “suspeito” ou “maligno”, que habitualmente se solicita a repetição da citologia dos nódulos da categoria III de Bethesda.

Em quarto lugar, o facto de nesta série o risco de malignidade dos nódulos categorizados como Bethesda II poder ir até 8% e o dos nódulos classificados como Bethesda VI poder ser de apenas 84%. Estes dados comprometem a metodologia usada no cálculo subsequente do risco da categorização TIRADS que, ao considerar benignos os nódulos Bethesda I e malignos os Bethesda VI, assume um erro que pode ir até 8% nos nódulos Bethesda I e até 16% nos Bethesda VI.

Em quinto lugar, o desenho retrospectivo do estudo implicou a existência de alguns dados omissos, no que se refere à avaliação ecográfica.

Finalmente, as ecografias revistas foram efectuadas em diferentes equipamentos e por vários radiologistas e a análise citológica foi efectuada por diferentes anatomopatologistas. Não foi avaliada a concordância inter-observador.

Conclusões

A triagem ecográfico-citológica efectuada na nossa instituição entre 2012 e 2014 originou um aumento da percentagem de tumores malignos operados, entre os nódulos submetidos a citologia, de 26,7% em 2012 para 55,2% em 2014.

Verificamos que nesta instituição o risco de malignidade das categorias Bethesda I, II e III é superior ao esperado, e que, na categoria Bethesda II, os falsos negativos foram todos nódulos grandes. Na classificação TIRADS, houve prevalência institucional superior à esperada de nódulos malignos na categoria dos provavelmente benignos e inferior à esperada de nódulos malignos nas categorias de elevada suspeição.

A definição, em cada Instituição, do risco de malignidade das diferentes categorias de Bethesda e TIRADS e a análise conjunta dos dados ecográficos e citológicos pode ajudar a reduzir a percentagem de nódulos benignos operados.

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem ao Professor Doutor Valeriano Leite pela orientação na idealização do trabalho e ao Adam Abdurrahmane pela revisão do texto em inglês.

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.

Ethical Disclosures

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

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

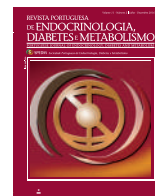
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

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).

Referências

1. Kangelaris GT, Kim TB, Orloff LA. Role of ultrasound in thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43:1209-27.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ,

- et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 ;19:1167-214.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
 4. American College of Radiology B-RC. ACR BIRADS®ultrasound. In: American College of Radiology B-RC, editor. ACR BI-RADS breast imaging and reporting data system: breast imaging atlas. 4th. Chicago: ACR; 2003. p. 1-86.
 5. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1748-51.
 6. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:1257-64.
 7. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260:892-9.
 8. Kwak JY, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol*. 2013;14:110-7.
 9. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol*. 2011;92:701-13.
 10. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:649-55.
 11. Russ G. Thyroid Imaging and Reporting Data System - Dr Gilles Russ - N°RPPS: 10003699427 2016 [accessed 07/09/2016]. Available from: <http://www.ti-rads.com>.
 12. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:687-91.
 13. Cibas ES, Ali SZ, Conference NCITFSotS. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658-65.
 14. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.
 15. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014 ;24:832-9.
 16. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-9.
 17. Mufit ST, Molah R. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a five-year retrospective review of one center experience. *Int J Health Sci*. 2012;6:159-73.
 18. McElroy MK, Mahooti S, Hasteh F. A single institution experience with the new Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: correlation with existing cytologic, clinical, and histological data. *Diagn Cytopathol*. 2014 ;42:564-9.
 19. Kiernan CM, Broome JT, Solorzano CC. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3522-7.
 20. Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology*. 2014;25:177-84.
 21. Bernstein JM, Shah M, MacMillan C, Freeman JL. Institution-specific risk of papillary thyroid carcinoma in atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1210-5.
 22. Horne MJ, Chhieng DC, Theoharis C, Schofield K, Kowalski D, Prasad ML, et al. Thyroid follicular lesion of undetermined significance: Evaluation of the risk of malignancy using the two-tier sub-classification. *Diagn Cytopathol*. 2012 ;40:410-5.
 23. Iskandar ME, Bonomo G, Avadhani V, Persky M, Lucido D, Wang B, et al. Evidence for overestimation of the prevalence of malignancy in indeterminate thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Surgery*. 2015 ;157:510-7.
 24. Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) classification in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Open J Radiol*. 2013;3:103-7.



Artigo Original

Health-Related Physical Fitness in Women with Dunnigan Lipodystrophy with Mutation in LMNA Gene



Luciana Monteiro^a, Maria Cristina Foss-Freitas^a, Júlio Crescêncio^b, Lourenço Gallo Júnior^b,
Fernanda Coelis^a, Francisco Pereira^a, Estela Carneseca^c, Renan Montenegro Júnior^d, Milton Foss^a

^a Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^b Laboratory of Exercise Physiology - Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Institute of Education and Research, Foundation Institution Pio XII - Cancer Hospital of Barretos, Barretos, Brazil

^d Department of Community Health, Service of Endocrinology and Diabetes, University Hospital Walter Cantídio, Fortaleza Medical School, Ceará University, Fortaleza, Brazil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 01 de maio de 2016

Aceite a 17 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Keywords:

Lamin Type A
Lipodystrophy, Familial Partial
Physical Fitness
Women

A B S T R A C T

Introduction: The objective of this study was to compare health-related physical fitness in women with familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2) with healthy without FPLD2 control subjects.

Methods: We selected 14 patients with clinical signs and symptoms of FPLD2 and with mutation of LMNA gene and 14 control patients, who were evaluated for anthropometric variables and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry and physical fitness (cardiopulmonary, flexibility, grip strength and abdominal muscular strength). There were no differences in weight, height or body mass index.

Results: Of the 14 women with FPLD2, nine (64.3%) reported type 2 diabetes mellitus and hypertension, and 13 (92.8%) hypertriglyceridemia. Regarding physical fitness, women with FPLD2 presented decreased in the amplitude of the ankle joint ($p < 0.04$), and reduced abdominal muscle resistance ($p < 0.012$), heart rate ($p = 0.032$) and peak effort power ($p = 0.045$). Laboratory tests showed that women with FPLD2 had increased levels of uric acid, glycemia, HbA1c, insulin, triglycerides, CRP, ALT and AST and reduced levels of HDL-c ($p < 0.017$) compared to CG.

Conclusion: The women with LPFD2 showed physical fitness levels decreased when compared to the control group. Future studies are needed to investigate the physical activity and to encourage preventive measures in this population.

Aptidão Física Relacionada a Saúde em Mulheres com Lipodistrofia Tipo Dunnigan com Mutação no Gene LMNA

R E S U M O

Introdução: O objectivo do estudo foi comparar a aptidão física relacionada a saúde em mulheres com lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (LPFD2) com mulheres controles sem LPFD2.

Métodos: Foram selecionadas 14 pacientes com quadro clínico de LPFD2 e com mutação no gene LMNA, e 14 pacientes controlos, onde foram verificadas as variáveis antropométricas e de composição corporal pelo DXA, a aptidão física (capacidade cardiopulmonar, flexibilidade, força manual de preensão e força muscular abdominal). Não foram encontradas diferenças no peso, estatura e índice de massa corporal.

Palavras-chave:

Aptidão Física
Lamina Tipo A
Lipodistrofia Parcial Familiar
Mulher

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: lucianazaranza@hotmail.com (Luciana Zaranza Monteiro)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, N° 8

1069-166 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.014>

1646-3439/© 2017 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/>).

Resultados: Das 14 mulheres com LFPD2, nove (64,3%) tinham diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão, e 13 (92,8%) hipertrigliceridemia. Na aptidão física, as mulheres com LFPD2, apresentaram uma diminuição na amplitude da articulação do tornozelo ($p < 0,040$), diminuição na resistência muscular abdominal ($p < 0,012$) e na frequência cardíaca ($p = 0,032$) e na potência aeróbia ($p = 0,045$) no pico de esforço. Em relação aos exames laboratoriais, verificamos que as mulheres com LFPD2 tiveram um aumento no ácido úrico, glicemia, Hb1AC, insulina, triglicérides, PCR, TGO e TGP e uma diminuição do HDL-c ($p < 0,017$) quando comparadas ao grupo de controle.

Conclusão: As mulheres com LFPD2 apresentaram níveis de AF diminuído quando comparado ao GC. Futuros estudos devem ser estimulados para a investigação da atividade física e de incentivo para medidas preventivas.

Introduction

Dunnigan type familial partial lipodystrophy (FPLD2) is a rare autosomal dominant caused by mutant *LMNA*, which encodes nuclear lamin A/C, a structural component of the nuclear envelope.¹ FPLD2 is characterized by the gradual appearance at puberty of peripheral fat loss, excess accumulation of fat around the neck and chin, perivisceral adiposity and muscular hypertrophy predominant in the lower limbs. Approximately one third of affected women develop acanthosis nigricans, hirsutism, menstrual abnormalities and polycystic ovaries.^{2,3} The severity of FPLD2 is due to its association with metabolic alterations: insulin resistance, diabetes, hypertriglyceridemia that can lead to acute pancreatitis and hepatic steatosis, reduced HDL – cholesterol and adiponectin.⁴

A sedentary life style represents a behavior clearly identified to involve an unfavorable lipid profile.⁵⁻⁸ The association between insufficient practice of physical exercise and dyslipidemia may explain in part the lower risk predisposing to the onset and the development of cardiovascular diseases in more physically active individuals.⁹

Physical fitness is known to be a powerful predictor of chronic disease morbidity and mortality. Prospective observational studies in adults have shown that low physical fitness is strongly associated with risk for developing coronary heart disease,^{10,11} hypertension, and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes of mortality.¹²

On physical health-related fitness, Pate¹³ defines as the ability to realize daily tasks vigorously and demonstrate traits and characteristics that are associated with a low risk of premature development of hypokinetic diseases.

Since FPLD2 is a rare disease, to date there is no study dealing with the physical fitness in women with this condition. The purpose of this article is to compare health-related physical fitness in women with FPLD2 with healthy without FPLD2 control subjects.

Methods

A cross-sectional study was conducted on 14 women with FPLD2 followed at the Clinic of Diabetes and Metabolism, University Hospital, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil.

All of them presented at least three of the following features: postpuberal loss of adipose tissue affecting lower limbs and sparing face and neck (essential criteria) with prominent veins and muscularity, acanthosis nigricans, hypertriglyceridemia and/or low high-density-lipoprotein (HDL)-cholesterol and T2DM.

T2DM was identified as two fasting glucose ≥ 126 mg/dL and hypertriglyceridemia was diagnosed with triglycerides ≥ 150 mg/dL and low HDL-cholesterol level was < 50 mg/dL.

Exclusion criteria adopted were: age under 18 years,

pregnancy or breastfeeding, presence of acquired lipodystrophy (auto-immune or related to HIV infection or use of highly active antiretroviral therapy), severe renal or hepatic diseases, depression and alcoholism.

A control group with 14 healthy volunteers was matched for age, sex and body mass index (BMI) with lipodystrophic group. This group was recruited from outpatient clinic and hospital employees and was not related to the patients. These subjects had a normal fat distribution, belong to the same ethnic origin and did not show a family history of lipodystrophy.

Diagnosis of Dunnigan-type FPL (FPLD2) was confirmed by molecular analysis of *LMNA* gene provided by the Molecular Endocrinology Laboratory of Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil. Fourteen women confirmed diagnosis of Dunnigan-type FPL (FPLD2) and were included for statistical analysis.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Medical School of Ribeirão Preto according to the norms of Resolution 196/96 of the National Health Council regarding research on human beings, and all subjects gave written informed consent to participate.

Genetic and Mutational analysis

DNA extraction and *LMNA* genotyping were performed as described using sequence-proven DNA standards. Mutational analysis of *LMNA* was performed on all the patients by direct sequencing of the coding region and the splice-site junctions, as described previously.¹⁴

Screening for mutations of *LMNA* through direct sequencing. Genomic DNA was extracted from peripheral blood, with the kit QIAamp DNA blood (Qiagen CA, USA). The amplification of *LMNA* gene was designed to include the exon-intron junction allowing the screening for mutations at alternative splicing sites. The primers used to amplify exons 8 and 9 were previously described.¹⁴ Primers used in exon 11 analysis were designed as follows: primer forward 5'GTAGCTAGAACAGAGTCAGAGTC 3', primer reverse 5'AGAGAGAAAACAGAGGAGAGAGG 3'. DNA sequencing was performed on ABI3130 genetic analyzer (PE Applied Biosystems, Foster City, California, USA), using BigDye[®] terminator cycle sequencing kit V3.1 Ready Reaction (ABI PRISM/PE Biosystems, Foster City, CA, USA). Results were analyzed using the Condon code aligner software (Li-COR, Inc), following manufacturer's instructions.

Body composition

Weight (kg) was measured once using a portable Filizola digital scale with a maximum capacity of 150 kg and accurate to 0.1 kg. Height (cm) was measured once using an inextensible measuring tape. Body mass index (BMI) was determined as body weight (kg)/height (m²). Waist-to-hip ratio (WHR) was measured. Flexible, non-stretch fiberglass tape was used for measurements. Fat mass (FM), percent fat mass (%) and fat-free mass (FFM)

were determined using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Hologic 4500 W, USA).

Flexibility

Passive joint motion was evaluated in 20 body movements (ankle, knee, hip, trunk, wrist, elbow, and shoulder) using Flexitest and three laxity tests. Eight movements are of the lower limbs, three are related to the trunk, and the remaining nine are of the upper limbs. The movements are listed according to roman numbers, from a distal to a proximal sense. Flexitest individual movements (0 to 4) and overall Flexindex scores were obtained in all subjects by the same investigator. The level of flexibility has been classified in accordance with the overall score for each movement: < 20 = level of flexibility, very small; 21-30 = small level; 31-40 = average negative; 41-50 = middle positive; 51-60 = large level, and > 60 = very high level (hypermobility).¹⁵

Grip strength

The test was measured with a JAMAR dynamometer-/once with each elbow in flexion, once with each elbow in extension. Each measurement was repeated twice and the higher score was recorded.

Abdominal muscular strength and endurance: timed bent-leg sit-ups

The test was scored as the number of sit-ups performed in 1 minute. Each subject lay supine on the mat, with knees bent at right angles and hands crossed on the chest. The technician held the subject's ankles firmly for support and maintained the count. The subject's elbows had to touch the knee with the same side (i.e., right elbow to right knee). After each upward movement, the two sides of scapular returned to touch the mat, but the head did not have to touch it.

Cardiopulmonary Fitness

All subjects were submitted to a cardiopulmonary exercise testing. The protocol consisted of dynamic physical exercise in a seated position on an electronically-braked cycle ergometer (Corival 400, Quinton). The power applied in the cycle ergometer was ramp type with intensity determined by the formula developed by Wasserman *et al*¹⁶ based on anthropometric characteristics, age and gender. Patients were encouraged to make the effort applied to the power at which they reached cardiorespiratory exhaustion. In all patients studied, the onset of the ramp was preceded by an effort at minimum workload (3-4 watts) at a constant speed of 60 revolutions per minute, with the aim of obtaining a steady-state of the physiological systems involved in carrying the oxygen.

Table 1. Subject characteristics, means (\pm SD)

	Women with FPLD2 (n = 14)	Control (n = 14)	<i>p</i>
Age (years)	35.8 \pm 13.9	35.9 \pm 13.8	0.99
Height (m)	1.6 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	0.91
Weight (kg)	58.6 \pm 5.9	63.9 \pm 6.7	0.99
BMI (kg/m ²)	23 \pm 2.1	23.2 \pm 2.4	0.82
Fat mass (kg)	10 \pm 2.3	19.1 \pm 4.1	< 0.05
Fat-free mass (kg)	41.4 \pm 4.5	34.1 \pm 3.9	< 0.05
Percent fat mass (%)	19.1 \pm 4.2	34.8 \pm 5.0	< 0.01
Waist circumference (cm)	77.4 \pm 5.1	74.1 \pm 5.5	0.10
Hip circumference (cm)	88.5 \pm 3.6	94.8 \pm 5.3	0.03
Waist-to hip ratio (cm)	0.87 \pm 0.05	0.78 \pm 0.05	< 0.01

* statistically significant *p* < 0.05; BMI: body mass index

The ventilatory variables were obtained in this protocol using an ergospirometer (CPX/D MedGraphics) calibrated before each test, which allows the acquisition, processing and storage of data from breath-by-breath. The VO_{2peak} and heart rate - HR_{peak} values were expressed as an average over the last 30 seconds of effort.

Biochemical assessment

Blood was drawn after a 12 hours overnight fast. Total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, uric acid, basal insulin, alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP) and glucose were measured by Konelab 60i Thermo scientific apparatus using standard reagent kits and the glycated hemoglobin (HbA1c) test by an ion-exchange high-performance liquid chromatography procedure (D-10 Biocad hemoglobin testing system, France, Marnes-la-Coquette, reference range 4.7–6.0%). Glucose was measured by enzymatic method (hexokinase).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SAS/STAT[®] 9.0. The Wilcoxon-Mann-Whitney test was used to compare of physical fitness measurements between the two groups. Biochemical parameters were compared between groups by analysis of variance (ANOVA). Tracking of anthropometric characteristics, biochemical parameters and physical fitness was assessed with Spearman's rank order correlations between measurements in women with FPLD2, and control group. To verify the difference between the groups that make physical activity on biochemical parameters, we used multiple linear regression. Results are presented as means \pm SD, unless otherwise noted. The 95% confidence limit was calculated and the level of significance was set at *p* value of 0.05 or less.

Results

The characteristics of the participants are presented in Table 1. Genetic studies were carried out in the 14 female patients with partial lipodystrophy phenotype. All patients had a missense mutation in *LMNA* gene: thirteen patients harbored the heterozygous variation p. R482W (exon 8) and one patient the mutation identified was p.R644C (exon 11). When questioned about the presence of comorbidities, nine (64.3%) women with FPLD2 reported T2DM and hypertension, and 13 (92.8%) hypertriglyceridemia. About exercise habits (walking, per 30-60 minute), five women with FPLD2, and four group control walk.

BMI was similar in the two groups, whereas women with FPLD2 had a reduction of fat mass and percent fat, and an

increase of lean mass. They also differed significantly in the waist/hip ratio.

Flexibility has been evaluated with the Flexitest. Body flexibility was reduced on ankle in the FPLD2 group ($p < 0.045$) (Table 2). Regarding the level of flexibility classified in accordance with the overall score for each movement, eight (57.1%) women with FPLD2 presented level = 31-40 (average negative) and six (42.9%) = 41-50 (positive middle), while four (28.6%) women in the control group showed level = 31-40 (average negative), eight (57.1%) = 41-50 (positive middle) and two (14.3%) = 51-60 (large level).

Women with FPLD2 showed a decrease in manual strength test when compared to the control group, but no significant difference. Abdominal muscular strength test was significantly lower in the FPLD2 group compared with the control group ($p < 0.010$) (Table 2). The results of the cardiopulmonary fitness test are given in Table 2. HR PE and POT PE were lower in the FPLD2 group ($p < 0.052$).

Women with FPLD2 showed a significant increase in glucose, HbA1c, insulin, uric acid, TG, ALT, AST, CRP, and also a reduction of HDL compared to group control ($p < 0.016$) (Table 3).

There was correlation of glucose with waist circumference ($r_s = 0.60$; $p < 0.024$); VO_2 PE ($r_s = -0.54$; $p = 0.042$); HR PE ($r_s = -0.52$; $p = 0.051$) and POT PE ($r_s = -0.61$; $p = 0.026$) the group of women with FPLD2.

There were not found correlations of glucose with hip circumference, waist-to hip ratio, flexibility test, grip strength, abdominal muscular strength, peak oxygen uptake in the anaerobic threshold; heart rate at anaerobic threshold and power on the anaerobic threshold.

There was correlation of HbA1c with waist circumference

($r_s = 0.73$; $p < 0.001$), waist-to hip ratio ($r_s = 0.62$; $p = 0.022$), HR PE ($r_s = -0.52$; $p = 0.054$) and POT PE ($r_s = -0.58$; $p = 0.033$) the group of women with FPLD2.

We did not observe correlations between the values biochemical (insulin, uric acid, HDL-c, CT, TG, ALT, AST e CRP) and anthropometric characteristics and physical fitness tests in the group of women with and without FPLD2.

Among women with FPLD2, and the control group who do physical activity, observed by multiple linear regression analysis, differences in glucose (102.28, 95% IC = 184.39 – 20.6), A1C (4.27, 95% IC = 7.05 – 1.48), CT (97.03, 95% IC = 177.94 – 16.12), and TG (446.93, 95% IC = 695.41 – 198.44). Women with FPLD2 had higher values than the control group in the variables: glucose, HbA1c, CT and TG.

Discussion

A FPLD2 is the most prevalent form, with approximately 200 cases reported and a prevalence of 1 in 15 million persons.¹⁷ The Endocrinology Outpatient Clinic of the University Hospital, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil, attends a considerably significant sample of families with this disease and thus presents here the first study to describe physical fitness data in women with FPLD2.

There are a few limitations to this study. First, our results can only be generalized to women affected with familial partial lipodystrophy due to *LMNA* mutations. Because FPLD2 is a rare disorder, we have only been able to report on 14 individuals with *LMNA* mutations.

The *LMNA* gene encodes two nuclear proteins, lamin A and C, which are the essential structural components of most differentiated mammalian cells. Rare mutations in exon 8 of

Table 2. Comparison of fitness tests, means (\pm SD)

	Women with FPLD2 (n = 14)		Control (n = 14)	p
Flex wrist	39 \pm 2.6		40 \pm 3.9	0.61
Flex elbow	40 \pm 2.3		41 \pm 2.6	0.58
Flex shoulder	40 \pm 11.3		47 \pm 10	0.12
Flex trunk	30 \pm 8.9		33 \pm 10	0.38
Flex hip	41 \pm 12.3		46 \pm 12.6	0.21
Flex knee	44 \pm 6.4		47 \pm 10.6	0.39
Flex ankle	36 \pm 7.5		43 \pm 10.6	< 0.04
Flexindex	39 \pm 7.7		43 \pm 7.5	0.20
Right grip strength	21.5 \pm 5.4		23.5 \pm 4.1	0.34
Left grip strength	18.5 \pm 5.3		21.1 \pm 4.2	0.17
Abdominal muscular strength	15 \pm 7.7		26 \pm 5.2	< 0.01
VO_2 AT (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	12.3 \pm 2.7		11.2 \pm 3.0	0.27
HR AT	115.6 \pm 16.2		112 \pm 17.7	0.51
POT AT (watts)	45.1 \pm 14.5		46.4 \pm 11.9	0.86
VO_2 PE (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	18.9 \pm 4.3	142.4 \pm 22.3	20.1 \pm 4.5	0.62
HR PE	79.2 \pm 22.6		159.2 \pm 15.4	0.03
POT PE (watts)			96.9 \pm 15.1	0.04

* statistically significant $p < 0.05$; Flex - flexibility; VO_2 AT - peak oxygen uptake in the anaerobic threshold; HR AT - heart rate at anaerobic threshold; POT AT - power on the anaerobic threshold; VO_2 PE - peak oxygen uptake at peak exercise; HR PE - heart rate at peak exercise; POT PE - Power at peak exercise.

Table 3. Biochemical parameters values of the study participants, means (\pm SD)

Variables	Women with FPLD2 (n = 14)	Control (n = 14)	p
Glucose (mg/dL)	147.1 \pm 77.1	76.2 \pm 3.8	< 0.01
HbA1c (%)	8.1 \pm 2.5	5.3 \pm 0.4	< 0.01
Insulin (μ U/mL)	36.3 \pm 29	3.3 \pm 1.3	< 0.01
Uric Acid (mg/dL)	5.5 \pm 1.4	3.6 \pm 0.8	< 0.01
HDL (mg/dL)	38.4 \pm 6.0	49.3 \pm 10.5	< 0.01
CT (mg/dL)	201.8 \pm 51.8	181.3 \pm 45.1	0.32
TG (mg/dL)	302.1 \pm 177.4	84 \pm 27	< 0.01
ALT (mg/dL)	49.1 \pm 41.3	15.8 \pm 4.7	< 0.01
AST (mg/dL)	42.8 \pm 31.1	19.4 \pm 3.8	0.01
CRP (mg/dL)	0.5 \pm 0.5	0.1 \pm 0.2	0.02

statistically significant $p < 0.05$. HbA1c, glycated hemoglobin; HDL - high density lipoproteins; CT - total serum cholesterol; TG - triglycerides; ALT - alanine aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase; CRP - C-reactive protein.

LMNA cause the autosomal-dominant FPLD2.¹⁸ In later life, individuals with FPLD2 often experience severe metabolic derangements, including insulin resistance, dyslipidemia, heart disease, and type 2 diabetes. Mutations elsewhere in the *LMNA* gene are associated with several additional autosomal-dominant diseases.

According to our study results, nine (64.3%) women with FPLD2 reported T2DM and hypertension, and 13 (92.8%) hypertriglyceridemia. Laboratory tests showed that women with FPLD2 had increased levels of uric acid, glycemia, HbA1c, insulin, triglycerides, CRP, ALT and ALT and reduced levels of HDL-c ($p < 0.016$). The present results confirm those reported by Hartmut,¹⁴ who evaluated a family with FPLD2 and observed that most subjects had elevated serum levels of the components of the metabolic profile, especially glycemia, insulin and triglycerides. Diabetes, hypertension, and hypertriglyceridemia are all established risk factors for total mortality and cardiovascular disease. Diabetes, hypertension, and hypertriglyceridemia are all established risk factors for total mortality and cardiovascular disease.¹⁹

In study of Valerio *et al*,²⁰ thirteen FPLD2-affected women showed hypoleptinemia, insulin resistance and a more aggressive lipid profile when compared to control subjects. In general, there is a direct correlation between adipose mass and plasma leptin concentration.

Monteiro *et al*²¹ investigated body fat distribution in fourteen women with familial partial lipodystrophy caused by mutation in the lamin A/C gene and found that the FPLD2-affected women showed reduction in total fat (%), total fat mass (kg) and trunk and an increase in total lean mass (kg) and trunk when compared to the control group.

The women investigated in the present study showed a reduced level of flexibility compared to controls without FPLD2, although the difference was significant only for the ankle ($p < 0.045$). Araujo and Chaves²² investigated using Flexitest the flexibility in women with mitral valve prolapsed (MVP) and found that Flexindex was significantly higher in the women with MVP.

Several authors have dealt with the impairment of joint motion at the foot-ankle complex in the presence of diabetes. A general decreasing trend was observed in the range of motion, especially in flexion-extension movements.²³ Hypotheses were formulated about alterations in the structure of cartilages and capsules which might interfere with joint mobility.²⁴ Studies were also conducted to investigate the role of muscular deficits

in patients with diabetes.^{25,26}

Few studies to date have examined loss of muscle mass and strength with insulin resistance, although a large number of studies have described the loss of muscle mass and strength with age.

Hand grip strength value using a Jamar dynamometer was lower in the FPLD2 group compared with the control group. Ozdirenc *et al*,²⁷ investigated physical fitness in T2DM patients and found that the physical functional capacity was lower in T2DM patients than in age-matched healthy control subjects. Sayer *et al*,²⁸ demonstrated that lower grip strength as a marker of sarcopenia is associated with individual features of the metabolic syndrome including higher fasting triglycerides, blood pressure and waist circumference.

Previous studies have indicated that muscular strength is a significant predictor of metabolic risk in adults.^{28,29}

Grip strength is a simple and direct isometric method for the assessment of hand and forearm skeletal muscular strength, which may be representative of overall muscular strength because it is highly correlated with other muscular strength measures, including elbow flexion, knee extension, trunk flexion, and trunk extension.³⁰ Sayer *et al*³¹ have indicated that there is a graded association between increased glucose levels and weaker muscular strength in those with impaired glucose tolerance and normal blood glucose levels. As such, there appears to be a link between muscular strength and glucose metabolism. Because muscular strength is related to skeletal muscle mass, which is a significant site of glucose disposal,³² muscular strength may be important for glucose metabolism and could be a good target for the treatment of metabolic risk leading to conditions such as hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus. The amount of physical activity is also found to be related to muscular fitness.³³ Actually, grip strength in subjects with exercise habits is known to be higher than those without exercise habits.³⁴ Previous studies have shown that increase in moderate and vigorous activity results in a decrease in fasting insulin level, a marker of insulin resistance,³⁵ indicating physical activity exerts its action on glucose metabolism in the long term.

The timed bent-leg sit-ups test is recommended in the guidelines of the American College of Sports Medicine³⁶ for measuring abdominal muscle strength and upper extremity strength. Pinet *et al*³⁷ concluded that cystic fibrosis patients with forced expiratory volume (FEV₁) < 60% predicted had thicker and stronger abdominal muscles than did control subjects, and that this might be due to the heavier respiratory work performed

by these patients.

Diabetic patients have comparatively lower aerobic capacity even in the absence of cardiopulmonary complications. Studies in the literature show that lower VO_{2max} is related to insulin resistance, IGT and magnesium levels.³⁸⁻⁴⁰

In another study carried out by Katoh *et al*,⁴¹ T2DM (aged 32-68, BMI 27.8 ± 4.8 kg m⁻²) and 16 healthy subjects (aged 23-57, BMI 22.7 ± 3.2 kg m⁻²) using bicycle ergometry, VO_{2max} was lower in diabetic patients.

The Malmö Preventive Trial indicated that poor physical fitness, measured by vital capacity and maximal oxygen uptake, was inversely correlated with the risk of T2DM.⁴² In the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, higher levels of cardiorespiratory fitness (≥ 31.0 mL of oxygen/kg/min) protected against the development of T2DM after adjusting for age, baseline glucose levels, and other risk factors.⁴³

Even though the mechanism of association between low cardiorespiratory fitness and the risk of T2DM is unknown, several putative mechanisms can be proposed. Individuals with low cardiorespiratory fitness have high insulin resistance. Individuals with lower cardiorespiratory fitness levels also have fewer glucose transporters compared with those who are more fit.⁴²

Cardiorespiratory fitness is said to be as informative a predictor for cardiovascular disease as are blood pressure, lipoproteins, or glucose-tolerance tests.³⁹ Our results suggest the importance of ascertaining fitness in routine clinical practice and of scientific investigations into the etiology of low fitness beyond inactivity.

Epidemiologic evidence has shown that physical activity and body fat loss are of medical benefit, not just for preventing diabetes but also for cardiovascular health and quality of life.⁴⁴⁻⁵⁰ Regular physical activity is a crucial component of a healthy lifestyle. Healthcare professionals and policy makers should aggressively promote physical activity to improve physical fitness and control of chronic diseases such as diabetes and hypertension.

FPLD2 is a disease rarely and has been associated with metabolic complications. These aspects are still little studied and further investigation is needed to better identify the metabolic profile and physical fitness. Further studies of physical fitness comparing FPLD2 patients and controls are so warranted.

Agradecimentos / Acknowledgments

Research funded by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - State of São Paulo Research Foundation), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

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 Investiga-

ção 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.

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).

References

- Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense *LMNA* mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4971-83.
- Agarwal A, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006;7:175-99.
- Capeau J, Magré J, Lascols O, Caron M, Béréziat V, Vigouroux C. Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:1073-7.
- Wong S, Huda M, English P, Bargiotta A, Wilding J, Johnson A. Adipokines and the insulin resistance syndrome in familial partial lipodystrophy caused by a mutation in lamina A/C. *Diabetologia*. 2005;48:2641-9.
- Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med*. 2004;164:1092-7.
- Forrest KY, Bunker CH, Kriska AM. Physical activity and cardiovascular risk factors in a developing population. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:1598-604.
- MacAuley D, McCrum EE, Stott G. Physical activity, lipids, apolipoproteins, and Lp(a) in the Northern Ireland Health and Activity Survey. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:720-36.
- Guedes DP, Guedes JE. Atividade física, aptidão cardiorrespiratória, composição da dieta e fatores de risco predisponentes às doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*, 2001;77:243-50.
- Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and cardiovascular disease prevention in women: how much is good enough? *Exerc Sport Sci Rev*. 2003;31:176-81.
- Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005;165:2114-20.
- Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2004;25:1428-37.
- Lohman TG, Ring K, Pfeiffer K, Camhi S, Arredondo E, Pratt C, et al. Relationships among fitness, body composition, and physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1163-70.
- Patel RR. The evolving definition of physical fitness. *Quest*. 1988;40:174.
- Hartmut S, Janine G, Peter B, Martina S, Johann O, Uwe T. Dyslipemia in familial partial lipodystrophy caused by an R482W mutation in the *LMNA* gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2289-95.
- Araújo CG. Flexitest: an innovative flexibility assessment method. Champaign: Human Kinetics; 2003.

16. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
17. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004;350: 1220–34.
18. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am J Prev Med*. 2006;30:371–7.
19. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4–14.
20. Valerio CM, Zajdenverg L, de Oliveira JE, Mory PB, Moyses RS, Godoy-Matos AF. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: finding new tools for an objective evaluation. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:40.
21. Monteiro LZ, Foss-Freitas MC, Júnior Montenegro RM, Foss MC. Body fat distribution in women with familial partial lipodystrophy caused by mutation in the lamin A/C gene. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:136–8.
22. Araujo C, Chaves C. Adult women with mitral valve prolapse are more flexible. *Br J Sports Med*. 2005;39:720–4.
23. Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Esteki A, Nafisi S. Abnormal viscoelastic behaviour of passive ankle joint movement in diabetic patients: an early or a late complication? *Diabetologia*. 2005;48:1225–8.
24. Delbridge L, Perry P, Marr S, Arnold N, Yue DK, Turtle JR, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: relationship to neuropathic ulceration. *Diabet Med*. 1988; 5:333–7.
25. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. Atrophy of foot muscles: A measure of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004;27:2382–5.
26. Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes*. 2006;55:806–12.
27. Ozdirenç M, Biberoglu S, Ozcan A. Evaluation of physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60:171–6.
28. Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Martin HJ, Phillips DI, Cooper C, et al. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM*. 2007;100:707–13.
29. Wijndaele K, Duvigneaud N, Matton L, Duquet W, Thomis M, Beunen G, et al. Muscular strength, aerobic fitness, and metabolic syndrome risk in Flemish adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:233–40.
30. Rantanen T, Era P, Heikkinen E. Maximal isometric strength and mobility among 75-year-old men and women. *Age Ageing*. 1994;23:132–7.
31. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*. 2005;28:2541–2.
32. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging Study. *Metabolism*. 1997; 46:1266–9.
33. Paalanne NP, Korpelainen RI, Taimela SP, Auvinen JP, Tammelin TH, Hietikko TM, et al. Muscular fitness in relation to physical activity and television viewing among young adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1997–2002.
34. Miyatake N, Saito T, Miyachi M, Tabata I, Numata T. Evaluation of muscle strength and its relation to exercise habits in Japanese. *Acta Med Okayama*. 2009;63:151–5.
35. Assah FK, Brage S, Ekelund U, Wareham NJ. The association of intensity and overall level of physical activity energy expenditure with a marker of insulin resistance. *Diabetologia*. 2008;51:1399–1407.
36. Mahler DA, Froelicher VF, Miller NH. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
37. Pinet C, Cassart M, Scillia P. Function and bulk of respiratory and limb muscles in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:989–94.
38. Colman E, Katzel LI, Sorkin J, Coon PJ, Engelhardt S, Rogus E, et al. The role of obesity and cardiovascular fitness in the impaired glucose tolerance of aging. *Exp Gerontol*. 1995;30:571–80.
39. Wei M, Gibbons TL, Mitchell JB, Kampert CD, Blair LS. The role of obesity and cardiovascular fitness and impaired fasting glucose and type 2 DM in men. *Ann Intern Med*. 1999;19:89–96.
40. Kobayashi T. Plasma and erythrocyte magnesium levels are correlated with oxygen uptake in patients with noninsulin-dependent DM. *Endocr J*. 1998;45:277–83.
41. Katoh J, Hara Y. Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with NIDDM. *J Int Med Res*. 1996;24:209–13.
42. Hu G, Lakka TA, Barengo NC, Tuomilehto J. Physical activity, physical fitness, and risk of type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3:35–44.
43. Lynch J, Helmrigh S, Lakka TA. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 1996;156:1307–14.
44. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402–7.
45. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999;341:427–34.
46. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S379–S99.
47. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med*. 2001;31:101–14.
48. Dubbert PM, Carithers T, Sumner AE. Obesity, physical inactivity, and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:116–26.
49. Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 1: The impact of physical activity on cardiovascular disease and all-cause mortality: an historical perspective. *Obes Rev*. 2002;3:257–71.
50. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ardern CI. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes Rev*. 2003;4:257–90.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Caracterização da População Jovem Açoriana com Diabetes Tipo 1: Estudo de Fatores de Risco Nutricionais e Ambientais



Tiago Dias^a, Vitor Hugo Teixeira^{b,c}, Rita Carvalho^d, Rui César^d, Paula Vaz-Fernandes^{e,f}

^a Serviço de Nutrição, Unidade de Saúde da Ilha de São Miguel, Açores, Portugal

^b Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c CIAFEL – Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital do Divino Espírito Santo, Açores, Portugal

^e Departamento de Ciências e Tecnologia, Universidade Aberta, Lisboa, Portugal

^f CAPP – Centro de Administração e Políticas Públicas do Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 20 de agosto de 2015

Aceite a 24 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Açores
Alimentos
Amamentação
Diabetes Mellitus Tipo 1
Dieta
Exposição Ambiental

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica, sistémica e crónica, causada por deficiência absoluta de insulina. Apesar da influência genética para a destruição autoimune das células- β pancreáticas, menos de 10% dos indivíduos geneticamente suscetíveis progredem para a manifestação da doença. Assim, fatores ambientais vêm sendo implicados na patogénica da DM1. Foi objetivo deste estudo caracterizar a população de jovens açorianos com DM1, avaliando a exposição a fatores ambientais de risco para a DM1 durante a gravidez e período da infância anterior ao diagnóstico da doença.

Métodos: A metodologia do estudo teve como base a realização de entrevistas telefónicas às mães de 53 jovens com DM1 de idade igual ou inferior a 20 anos e com residência nos Açores. O inquérito aplicado contemplou os possíveis fatores ambientais e nutricionais de risco para o desenvolvimento de DM1, desde o nascimento até ao momento do diagnóstico.

Resultados: Os resultados demonstraram que as crianças açorianas com DM1 foram diagnosticadas, em média, em idades mais precoces, ao contrário do que está descrito na literatura internacional. Observou-se uma baixa frequência (62,3%) e curta duração de amamentação materna exclusiva (média de 2,1 meses) e frequências consideráveis de introdução precoce de alimentos sólidos (30,2%), glúten (54,7%) e leite de vaca (24,5%), fatores que poderão estar associados a um maior risco de desenvolvimento de DM1. As progenitoras com menos escolaridade foram as que menos amamentaram, que o fizeram durante menos tempo e que mais cedo introduziram alimentos sólidos e leite de vaca na alimentação dos filhos. As crianças que não foram amamentadas bem como as que foram amamentadas durante menos tempo foram, em média, diagnosticadas mais cedo.

Conclusão: Estes resultados reforçam a importância da elaboração de políticas assertivas para o cumprimento das recomendações de alimentação no 1º ano de vida, particularmente destinadas a progenitoras com menor escolaridade.

Characterization of the Young Azorean Portuguese Population with Diabetes Type 1: Study of Nutritional and Environmental Risk Factors

A B S T R A C T

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a metabolic, systemic and chronic disease caused by an absolute deficiency of insulin. Despite the genetic influence for the autoimmune destruction

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: tiagodias_516@hotmail.com (Tiago Dias)

Serviço de Nutrição - Unidade de Saúde da Ilha de São Miguel

Grotinha nº1

9500-354 Ponta Delgada

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.029>

1646-3439/© 2017 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:

Azores
Breast Feeding
Child
Diabetes Mellitus, Type 1
Diet
Environmental Exposure
Food

of pancreatic β -cells, only less than 10% of genetically susceptible individuals progress to clinical disease. This implies that environmental factors are implicated in the pathogenesis of T1DM. This study aimed to characterize the Azorean youth population with T1DM, assessing their exposure to environmental risk factors for T1DM during pregnancy and the period prior to diagnosis of the disease. *Methods:* Methodology was based on telephonic interviews to the mothers of 53 youngsters with T1DM aged less than 20 years of age and residing in the Azores. The survey applied contemplated the possible environmental and nutritional risk factors for the development of T1DM, from birth to the time of diagnosis.

Results: Results showed that the Azorean youth with T1DM were diagnosed, on average, at younger ages, despite the described in the international literature. The population studied showed a low frequency (62.3%) and short duration of exclusive breastfeeding (mean of 2.1 months) and sizable frequency of early introduction of solid foods (30.2%), gluten (54.7%) and cow's milk (24.5%). These factors may be associated with an increased risk of developing T1DM. Mothers with less education were the ones who breastfed in lower frequency and did it for shorter period and sooner introduced solid foods and cow's milk in the diet of their children. Azorean children who were not breastfed and those who did it for a shorter period tended to be diagnosed earlier.

Conclusion: In conclusion, these results reinforce the importance of developing assertive strategies for compliance with feeding recommendations in the 1st year of life, particularly aimed to mothers with less education.

Introdução

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crónica que se caracteriza por níveis aumentados de glicose no sangue, causados por deficiência absoluta de insulina, após destruição das células- β pancreáticas produtoras desta hormona durante o período prodromal.¹ Sendo uma das patologias endócrino-metabólica mais comuns na infância e adolescência, a sua incidência continua a aumentar, particularmente em crianças de países mais desenvolvidos, prevendo-se que se torne um problema de particular gravidade na saúde infantil e adolescente.²

O principal fator genético de risco para a DM1 é o antígeno leucocitário humano (HLA) localizado no cromossoma 6, conferindo 40 a 50% do risco hereditário da doença.³ Fora da região do HLA, têm sido identificados outros genes candidatos, com particular evidência para o gene da insulina.⁴

Apesar da influência genética para a destruição autoimune das células- β pancreáticas, apenas 10% dos indivíduos geneticamente susceptíveis progridem para a manifestação clínica da doença.⁵ Neste sentido, os fatores ambientais vêm sendo implicados na patogenidade da DM1, quer como causadores quer como potenciadores da destruição das células- β , apesar da contribuição de qualquer fator individual ainda carecer de evidência definitiva.⁶ De entre os diversos fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento desta patologia incluem-se fatores externos como a nutrição, infeções virais, peso à nascença, idade materna, crescimento infantil aumentado, *stress* e condições socioeconómicas.²

No que diz respeito à alimentação, a introdução precoce de fórmulas infantis ou leite de vaca em natureza e curto período de amamentação têm sido associados a um maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1.² Outros possíveis fatores nutricionais de risco que vêm sendo estudados incluem uma baixa exposição solar/défice de vitamina D, introdução precoce ou tardia de cereais, introdução precoce de frutos e tubérculos e exposição a compostos N-nitrosos.^{7,8}

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a população de jovens açorianos com DM tipo 1, avaliando os seus hábitos de diversificação alimentar no primeiro ano de vida e outros determinantes ambientais de risco para o desenvolvimento desta doença.

Participantes e Métodos

Para a formulação da amostra foi feito o levantamento de todos os jovens diagnosticados com DM1 com idades iguais e inferiores a 20 anos de idade residentes na Região Autónoma dos Açores desde o nascimento até ao momento do diagnóstico, contactando a Divisão de Estudos, Planeamento e Documentação da Secretaria Regional de Saúde. Dos 102 casos de DM1 identificados, foram obtidos os contactos telefónicos de 75 jovens com DM1, 22 dos indivíduos foram excluídos da amostra, por nunca terem atendido o telefone ou pelo facto dos contactos estarem desatualizados; por a mãe estar ausente do agregado familiar ou ter falecido; ou por não autorizarem a participação no estudo. Assim sendo foi possível contactar as mães de 53 jovens, que constituíram a amostra final.

Foram entrevistadas, via telefone, 53 mães de jovens com DM1, entre os meses de setembro e dezembro de 2013, aplicando-se um inquérito construído pela equipa de investigação dividido em 4 secções: 1- Caracterização sociodemográfica (residência, dimensão do agregado familiar, estado civil, habilitações literárias e situação profissional ao momento do primeiro ano de vida do filho dos progenitores); 2- Dados sobre a gravidez e nascimento do filho com DM1 (hábitos tabágicos, suplementação em micronutrientes, exames e dados de saúde durante a gravidez, duração da gestação, tipo de parto, data de nascimento e dados antropométricos do filho com DM1); 3- Dados de saúde do filho antes do diagnóstico de DM1 (idade do diagnóstico e estação do ano em que ocorreu, familiares com DM1, evolução ponderal e infeções virais); 4- Alimentação do filho com DM1 no 1º ano de vida (amamentação e diversificação alimentar nos primeiros 12 meses de vida).

Todas as mães entrevistadas foram inquiridas pelo mesmo investigador.

A análise descritiva teve como base o cálculo de frequências absolutas e relativas e médias e desvios padrão. Nos estudos comparativos foi usado o teste de qui-quadrado (χ^2) para a independência de Pearson e o teste exato de Fisher para comparar grupos, considerando um nível de significância de 5%.

Para a comparação de médias entre dois grupos, ou mais de dois grupos foram utilizados, respetivamente, o teste *t-student* e o teste estatístico de análise de variância simples (ANOVA), considerando um nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Divino Espírito Santo e todos os participantes deram o seu consentimento informado.

Tabela 1. Sexo e idade do diagnóstico

Idade	Média ± dp
Anos	13,9 ± 5,0
Sexo	n (%)
Feminino	23 (43,4)
Masculino	30 (56,6)
Idade do diagnóstico com DM1	Média ± dp (meses)
Meses	66,8 ± 49,9
Período etário do diagnóstico	n (%)
0 – 59 meses	30 (56,6)
6 – 119 meses	16 (30,2)
120 – 179 meses	5 (9,4)
180 – 240 meses	2 (3,8)

Tabela 2. Frequência e duração média da amamentação

	n (%)
Amamentação	33 (62,3)
Amamentação exclusiva aos 4 meses	4 (7,5)
Amamentação exclusiva aos 6 meses	0 (0,0)
Amamentação aos 4 meses	10 (18,9)
Amamentação aos 6 meses	8 (15,1)
	Média ± dp (meses)
Período de amamentação exclusiva	2,1 ± 1,5
Período total de amamentação	4,1 ± 4,0

Tabela 3. Associação entre amamentação e escolaridade materna

	Filho com DM1 amamentado	
	Não	Sim
Escolaridade da Mãe	n (%)	n (%)
1º ou 2º Ciclo	11 (52,4)	0 (0,0)
3º Ciclo ou Secundário	7 (33,3)	10 (18,9)
Ensino Superior	3 (14,3)	8 (15,1)

χ^2 ($p = 0,262$)

Tabela 4. Associação entre amamentação e infecções virais no ano anterior ao diagnóstico da DM1

	Filho com DM1 amamentado	
	Não	Sim
Infecção viral	n (%)	n (%)
Não	5 (23,8)	15 (46,9)
Sim	16 (76,2)	17 (53,1)

Teste exacto de Fisher ($p = 0,079$)

Tabela 5. Introdução de alimentos sólidos

Momento de introdução	Média ± dp (meses)
	4,2 ± 1,5
Período	n (%)
Antes dos 4 meses	16 (30,2)
Depois dos 4 meses	33 (62,3)
Não se recorda	4 (7,5)

Resultados

O facto de terem sido identificados um total de 102 jovens diagnosticados com DM1 entre os 0 e 21 anos de idade, permitiu o cálculo da prevalência desta patologia na Região Autónoma dos Açores para esta faixa etária (após o levantamento do número total da população açoriana entre os 0 e 21 anos em 2013, junto do Instituto Nacional de Estatística,⁹ situando-se nos 0,15% a prevalência de DM1, em 2013, nos Açores. Dos 102 jovens identificados, 59 são do sexo masculino e 43 do feminino. O cálculo da prevalência por sexo demonstra que a doença foi mais prevalente no sexo masculino (0,17%), do que no feminino (0,13%).

A população em estudo foi constituída por 53 indivíduos com uma média de idades de 13,9 ± 5,0 anos, dos quais 23 pertenciam ao sexo feminino e 30 ao sexo masculino (Tabela 1). Em média, os jovens que constituíram a amostra em estudo foram diagnosticados com DM1 aos 66,8 ± 49,9 meses de idade. A distribuição do diagnóstico por períodos etários está refletida na Tabela 1.

Diagnóstico da DM1 e Amamentação

Como se pode verificar na Tabela 2, a percentagem de jovens que foi amamentada foi de 62,3%, sendo amamentados exclusivamente, em média, durante 2,1 ± 1,5 meses e deixando de ser amamentados, em média, aos 4,1 ± 4,0 meses. A percentagem de jovens com DM1 que se encontrava a fazer leite materno aos 4 meses era de 18,9% e aos 6 meses era de 15,1%. Aos 4 meses de idade 7,5% dos jovens encontravam-se em amamentação exclusiva enquanto que aos 6 meses nenhum jovem se alimentava exclusivamente a leite materno.

Analisando a frequência de amamentação por grau de escolaridade da mãe, constata-se uma tendência para existir uma maior frequência de amamentação, quanto maior a escolaridade da mãe (Tabela 3), mas sem diferenças com significado estatístico ($p = 0,262$). Relacionando ainda a frequência de amamentação com a ocorrência de infecções virais relevantes no ano anterior ao diagnóstico de DM1 (Tabela 4), verifica-se que as crianças que não foram amamentadas tinham tendência para desenvolver mais infecções virais, apesar das diferenças não apresentarem significado estatístico ($p = 0,079$).

As crianças que foram amamentadas foram diagnosticadas, em média, 9 meses mais tarde que as que o não fizeram, sem que as diferenças sejam consideradas estatisticamente significativas ($p = 0,541$). A mesma tendência é reiterada nas crianças que foram amamentadas de forma exclusiva até aos 4 meses, já que foram diagnosticadas, em média, 19 meses mais tarde, não sendo encontradas diferenças com significado estatístico ($p = 0,446$).

Diagnóstico da DM1 e Diversificação Alimentar no Primeiro Ano de Vida

A diversificação alimentar dos jovens com DM1 iniciou-se, em média, aos 4,2 ± 1,5 meses, mas cerca de 30% introduziu alimentos sólidos antes dos 4 meses (Tabela 5). Em média, os cereais com glúten foram introduzidos na alimentação do jovem com DM1 aos 5,2 ± 2,0 meses, a fruta igualmente aos 5,2 ± 1,8 meses e os tubérculos e raízes (batata e cenoura) aos 5,1 ± 2,0 meses. O leite de vaca em natureza foi introduzido, em média, aos 11,9 ± 4,6 meses. A Tabela 6 (Diversificação alimentar no 1º ano de vida) reflete a frequência de jovens com DM1 em que o período recomendado para introdução destes alimentos foi respeitado.

Na Tabela 7 pode verificar-se a tendência que quanto mais anos de escolaridade tem a mãe, mais tarde foi introduzido o

Tabela 6. Diversificação alimentar no 1º ano de vida

Introdução de glúten	Média ± dp (meses)
	5,2 ± 2,0
Período	n (%)
Antes dos 4 meses	7 (13,2)
Entre os 4 e os 6 meses	22 (41,5)
Entre os 6 e os 7 meses	10 (18,9)
Depois dos 7 meses	5 (9,4)
Não se recorda	9 (17)
Introdução de fruta	Média ± dp (meses)
	5,2 ± 1,8
Período	n (%)
Antes dos 4 meses	3 (5,7)
Depois dos 4 meses	41 (77,4)
Não se recorda	9 (17,0)
Introdução de tubérculos	Média ± dp (meses)
	5,1 ± 2,0
Período	n (%)
Antes dos 4 meses	5 (9,4)
Depois dos 4 meses	43 (81,1)
Não se recorda	5 (9,4)
Introdução de leite de vaca	Média ± dp (meses)
	11,9 ± 6,4
Período	n (%)
Antes dos 12 meses	13 (24,5)
Entre os 12 e os 24 meses	34 (64,2)
Depois dos 24 meses	4 (7,5)
Não se recorda	2 (3,8)

Tabela 7. Associação entre escolaridade materna e mês de introdução do leite de vaca

	Escolaridade da Mãe		
	1º ou 2º Ciclo	3º Ciclo ou Secundário	Ensino Superior
Introdução de leite de vaca	n (%)	n (%)	n (%)
Antes dos 12 meses	5 (25,0)	6 (31,6)	2 (16,7)
Entre 12 e 24 meses	15 (75,0)	12 (63,2)	7 (58,3)
Depois dos 24 meses	0 (0,0)	1 (5,3)	3 (25,0)

χ^2 ($p = 0,123$)

leite de vaca em natureza na alimentação do filho com DM1, apesar das diferenças não apresentarem significado estatístico ($p = 0,123$). As crianças que introduziram glúten na alimentação antes dos 4 meses e depois dos 7 meses foram diagnosticadas mais precocemente com a doença, sendo o diagnóstico mais tardio nas crianças que iniciaram a ingestão de glúten entre os 6 e os 7 meses, não apresentando as diferenças significado estatístico ($p = 0,441$).

Discussão

Os principais resultados apontam que as crianças açorianas com DM1 são diagnosticadas maioritariamente entre os 0 e 5 anos. É igualmente evidenciada baixa frequência e curta duração de amamentação materna e introdução precoce de alimentos sólidos, glúten e leite de vaca. Os jovens com DM1 que não foram amamentados bem como os que foram amamentados durante menos tempo, foram, tendencialmente, diagnosticados mais cedo. As mães com menos escolaridade são as que menos amamentam e o fazem durante menos tempo e as que mais cedo introduzem o leite de vaca na alimentação dos filhos.

A prevalência de DM1 nos Açores encontrada entre os 0 e 21 anos foi de 0,15%, um valor semelhante quando comparado com a prevalência nacional numa faixa etária semelhante (0-19 anos) que em 2013 era de 0,16%.¹⁰

A distribuição de género da amostra em estudo (56,6% de participantes do género masculino e 43,4% do feminino) vai ao encontro da tendência mundial, com uma ligeira tendência, nos países europeus, para existirem mais casos de DM1 em crianças e jovens do sexo masculino.¹¹⁻¹³ O momento do diagnóstico da DM1 da população em estudo apresentou a tendência para ser mais precoce do que está descrito na literatura. De um modo geral, a incidência da doença aumenta com a idade, atingindo o seu ponto alto na adolescência.^{11,14-16} Na amostra analisada, foram mais frequentes os diagnósticos em idades entre os 0 e os 5 anos (56,6%), sendo que o maior risco para o desenvolvimento da doença seria entre os 10 e os 15 anos, com um risco 1,94 superior quando comparado com os com idades entre os 0 e os 5 anos.¹¹ Neste período entre os 10 e os 15 anos, apenas 9,4% dos jovens estudados foram diagnosticados com a doença. Esta realidade levanta as questões se as crianças e jovens da população analisada serão expostos mais precocemente aos fatores ambientais que poderão funcionar como desencadeadores do desenvolvimento de DM1, se o processo inflamatório de destruição das células- β ocorre de um modo mais rápido e/ou se o sistema de saúde apresenta um diagnóstico mais eficiente. Prevê-se que entre 2005 e 2020 o número de novos casos de DM1 na Europa entre os 0 e 5 anos de idade duplique, confirmando a tendência para o aumento da proporção de crianças diagnosticadas em idades mais novas.¹⁶

Em média, as crianças com DM1 em estudo foram amamentadas, de forma exclusiva, durante 2,1 meses e deixaram de ser amamentadas aos 4,1 meses, o que traduz um período de amamentação exclusiva um pouco superior e de amamentação total inferior ao encontrado num outro estudo que analisou estes hábitos numa amostra da população finlandesa com a doença, onde o período de amamentação exclusiva e total foram 1,4 meses e 7 meses respetivamente.¹³ A percentagem de mães da amostra em estudo que amamentou os filhos foi bastante inferior em comparação com os recentes dados do EPACI Portugal. Apenas 62,3% das crianças em estudo foram amamentadas, enquanto a média portuguesa para a população em geral, com base neste mais recente estudo, demonstra que 90,8% das crianças portuguesas iniciaram amamentação.¹⁷ Deve ser realçado que esta análise compara dados de 2012 com históricos de amamentação que podem chegar aos 20 anos, nos indivíduos da população em estudo mais velhos. Esta percentagem de crianças açorianas com DM1 amamentadas à nascença foi igual à encontrada num outro estudo com uma amostra de crianças com DM1 no Reino Unido,¹⁸ mas inferior à de outro estudo na República Checa, onde 89% foram amamentadas.¹⁹ Esta tendência de menor período de aleitamento materno nas crianças diabéticas tipo 1 açorianas em relação à média na-

cional é mais acentuada quando se compara a percentagem de crianças a fazer leite materno aos 4 meses (18,9% das crianças da amostra em estudo *versus* 66% das crianças do estudo EPACI Portugal). Aos 6 meses de idade apenas 15,1% das crianças com DM1 em estudo faziam leite materno, enquanto que no estudo EPACI Portugal, 53% das crianças ainda eram amamentadas neste período. Quando analisada a frequência de amamentação exclusiva, verifica-se que aos 4 meses apenas 7,5% das crianças deste estudo fazia amamentação exclusiva e nenhuma o fazia aos 6 meses (33% das crianças do EPACI Portugal faziam amamentação exclusiva até aos 4 meses e 21% até aos 6 meses). Nenhuma criança açoriana com DM 1 da amostra estudada cumpriu a recomendação da OMS de amamentação exclusiva até aos 6 meses de vida.

Em concordância com os resultados de outros estudos,^{13,20-22} as mães com maior escolaridade foram as que mais amamentaram os filhos com DM1, associando-se, assim, uma curta duração de amamentação a uma baixa escolaridade materna, apesar de esta associação não ter apresentado significado estatístico. Igualmente, não obstante as diferenças encontradas não apresentarem significância estatística, o facto da grande maioria das crianças que não foi amamentada ter apresentado uma infeção viral relevante no ano anterior ao diagnóstico de DM1, parece indiciar uma tendência protetora do leite materno em relação ao vírus, corroborando, assim, os resultados de outros investigadores.²³

Quando foram comparadas a idade de diagnóstico da DM1 com os hábitos de amamentação verificou-se que as crianças amamentadas foram diagnosticadas, em média, cerca de nove meses mais tarde que as não amamentadas. Do mesmo modo, as crianças que foram amamentadas exclusivamente pelo menos até aos 4 meses foram diagnosticadas, em média, cerca de vinte meses mais tarde, em relação às que não o fizeram, apesar de, em ambos os casos, não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas. Foram poucos os estudos encontrados que analisassem a comparação entre os hábitos alimentares no primeiro ano de jovens com DM1 e a idade do diagnóstico da doença. A exceção foi um trabalho desenvolvido na Arábia Saudita²⁴ onde se concluiu que os jovens que foram amamentados e/ou introduziram leite de vaca mais tarde foram diagnosticados mais tardiamente. Os dados em análise parecem confirmar a propensão para a amamentação atrasar o aparecimento da doença, apesar de não terem sido encontradas tendências entre a idade de diagnóstico de DM1 e o momento de introdução de fórmulas infantis e leite de vaca. Todavia, este desenho de estudo não permite inferir causalidade.

A diversificação alimentar dos jovens com DM1 iniciou-se, em média, aos 4,2 meses, período aproximado ao das crianças portuguesas em geral.¹⁷ Cerca de 30% das crianças do presente estudo iniciaram o consumo de alimentos sólidos antes dos 4 meses de idade. Apesar de ser uma percentagem significativa, é cerca de metade da encontrada em crianças finlandesas igualmente com DM1.¹³

A idade média de introdução dos diferentes alimentos na alimentação dos jovens deste estudo parece respeitar as recomendações para a diversificação no 1º ano de vida.²⁵ A exceção parece ser a introdução dos cereais, pois foram introduzidos mais precocemente do que o preconizado. Os cereais com glúten foram introduzidos na alimentação do jovem com DM1 em média aos 5,2 meses, mas 13,2% começaram este consumo antes dos 4 meses e 9,4% após os 7 meses, períodos que poderão traduzir um maior risco para desenvolvimento de DM1.^{26,27} Considerando ainda a recomendação de fornecer uma alimentação isenta de glúten até

aos 6 meses de idade,²⁵ apenas 28,3% dos participantes a cumpriu, sendo que, o período de maior frequência de introdução dos cereais foi entre os 4 e os 6 meses. É de referir que 17% das mães inquiridas não se recordava do momento em que introduziram os cereais na alimentação do filho com DM1.

A introdução da fruta deu-se, em média, igualmente aos 5,2 meses, com os mesmos 17% das mães a não se lembrarem do mês do início do consumo por parte dos filhos com DM1. Apenas 5,7% das crianças com DM1 deste estudo iniciaram a ingestão de fruta antes dos 4 meses, período ao qual poderá associar-se um maior risco para DM1,¹² sendo que os restantes 77,4% introduziram a fruta depois dos 4 meses. Em relação aos tubérculos (batata e cenoura), a introdução aconteceu em média aos 5,1 meses. A grande maioria das mães (81,1%) introduziu estes alimentos na alimentação do filho após os 4 meses, sendo que 9,4% não se recordava, e a mesma percentagem das crianças com DM1 iniciou a ingestão antes dos 4 meses, idade à qual se poderá correlacionar um maior risco para DM1.¹²

A idade média de introdução do leite de vaca em natureza na alimentação das crianças em estudo é semelhante à encontrada no estudo EPACI Portugal, sendo introduzido aproximadamente aos 12 meses. No entanto, no presente estudo, mais crianças iniciaram o consumo de leite de vaca antes dos 12 meses (24,5%), em relação ao estudo EPACI Portugal, onde esta ingestão apenas aconteceu em 9% das crianças. Um estudo na Austrália concluiu que a introdução de leite de vaca na alimentação das crianças (neste caso da população em geral) acontece por volta dos 10 meses.²⁸ As mães com maior escolaridade da população em estudo apresentaram a tendência para introduzir o leite de vaca mais tardiamente na alimentação do filho com DM1, evitando a sua introdução antes dos 12 meses. Esta associação, apesar de não ter apresentado significado estatístico, vai ao encontro do descrito na literatura, já que as mães com menos escolaridade introduzem tendencialmente o leite de vaca mais precocemente que as com mais escolaridade.^{20,22}

A análise da comparação da idade média do diagnóstico da DM1 e o momento de introdução de cereais com glúten revela que as crianças com diagnóstico de DM1 mais precoce foram as que introduziram glúten antes dos 4 meses e depois dos 7 meses de idade. De entre os jovens que tiveram um diagnóstico de DM1 mais tardio verificou-se que a introdução de cereais sem glúten aconteceu entre os 6 e os 7 meses. Apesar destas diferenças não apresentarem significado estatístico, a tendência encontrada parece confirmar um efeito benéfico na preservação da função das células- β com a privação da exposição ao glúten nos primeiros 6 meses de vida²⁹ e o maior risco associado à introdução dos cereais após os 7 meses.²⁷

O desenho do estudo apenas permitiu realizar comparações, sem poder fazer associações. No entanto, tentou-se contornar esta limitação ao explorar a precocidade do diagnóstico como indicador do impacto dos diversos fatores na instalação da doença. O tamanho amostral reduzido não permitiu a obtenção de maior significância na análise estatística, no entanto a amostra em estudo acaba por incluir mais de 50% dos jovens com DM1 dos Açores, no intervalo etário estudado. O facto destes dados serem obtidos por entrevista, poderá originar algumas respostas enviesadas, mas esta foi a ferramenta adotada em função da ausência de registos documentais sobre os dados a questionar, nas unidades de saúde e em função da dispersão geográfica do arquipélago dos Açores. Do mesmo modo, não houve exequibilidade na recolha dos consumos dos alimentos inquiridos, já que o estudo da diversificação alimentar no 1º ano de vida foi baseado na recordação

das mães, não existindo registos documentais destes dados.

Conclusão

Em conclusão, a população estudada demonstrou ser, de uma forma geral, concordante com outras populações de jovens com DM1 analisadas em outros estudos. No entanto, quando comparada com a média da população portuguesa em geral, mostrou-se menos cumpridora das recomendações de diversificação alimentar no 1º ano de vida, facto espelhado na baixa frequência e duração de amamentação e introdução precoce de alimentos sólidos, glúten e leite de vaca, fatores nutricionais, estes, que poderão estar associados a um maior risco de desenvolvimento de DM1. O facto de as progenitoras com menos escolaridade serem as que menos amamentam, as que o fazem durante menos tempo e as que mais cedo introduzem alimentos sólidos e leite de vaca na alimentação dos filhos, sugere que uma aposta no desenvolvimento de políticas de incentivo à amamentação nestes grupos populacionais com menor escolaridade deverá ser uma prioridade das intervenções em saúde.

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.

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).

Referências

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36:S67-S74.
2. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a

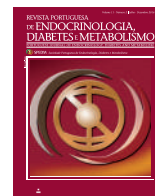
- systematic review. *Nutr Rev*. 2012;70:509-19.
3. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjöblad S, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:429-37.
4. Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, et al. Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes*. 2005;54:2482-6.
5. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S125-36.
6. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:471-8.
7. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1053-67.
8. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1506S-13S.
9. Instituto Nacional de Estatística. Estimativas Anuais da População Residente [consultado agosto 2016] Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0007307&contexto=bd&selTab=tab2
10. Observatório da Diabetes. Diabetes: Factos e Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2014.
11. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:6-14.
12. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1512-21.
13. Erkkola M, Salmenhaara M, Nwaru BI, Uusitalo L, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, et al. Sociodemographic determinants of early weaning: a Finnish birth cohort study in infants with human leucocyte antigen-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Public Health Nutr*. 2013;16:296-304
14. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia*. 1995;38:823-30
15. Majeed AA; Mea, Hassan K. Risk factors for type 1 diabetes mellitus among children and adolescents in Basrah. *Oman Med J*. 2011;26:189-95.
16. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltesz G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027-33.
17. Rêgo C, Lopes C, Pinto E, Nazareth M, Graça, P. EPACI Portugal. Estudo do Padrão e de Crescimento Infantil. Lisboa: EPACI; 2012.
18. Ievins R, Roberts SE, Goldacre MJ. Perinatal factors associated with subsequent diabetes mellitus in the child: record linkage study. *Diabet Med*. 2007;24:664-70.
19. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr*. 2006;165:114-9.
20. Wijndaele K, Lakshman R, Landsbaugh JR, Ong KK, Ogilvie D. Determinants of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:2017-28.
21. Sadauskaitė-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:150-7.
22. Umमारino M, Albano F, De Marco G, Mangani S, Aceto B, Umमारino D, et al. Short duration of breastfeeding and early introduction of cow's milk as a result of mothers' low level of education. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91:12-7.
23. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:37-58.
24. Kamal Alanani NM, Alsulaimani AA. Epidemiological pattern of newly diagnosed children with type 1 diabetes mellitus, Taif, Saudi Arabia. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:421569. Retraction in: *The Scientific World Journal*. *ScientificWorldJournal*. 2016;2016:6736029
25. Guerra A, Rêgo C, Silva D, Ferreira GC, Mansilha H, Antunes H, et al.

- Alimentação e Nutrição do Lactente. *Acta Ped Port.* 2012;43: 17-S40.
26. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003;290:1721-8.
 27. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003;290:1713-20.
 28. Binns CW, Graham KI, Scott JA, Oddy WH. Infants who drink cows milk: a cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:607-10.
 29. Bosi E, Pastore MR, Molteni L, Bazzigaluppi E, Bonifacio E, Piemonti L. Gluten-Free Diet in Subjects at Risk for type 1 Diabetes: A Tool for delaying progression to clinical disease? In: Koletzko B, Dodds P, Akerblom H, Ashwell M, editors. *Early Nutrition and it's Later Consequences: New Opportunities.* Berlin: Springer Science; 2005.p.157-8.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Diabetes Gestacional: Avaliação dos Desfechos Maternos, Fetais e Neonatais



Alexandra Miranda^{*a,b,c}, Vera Fernandes^{*b,c,d}, Margarida Marques^b, Luís Castro^a, Olímpia Fernandes^a, Maria Lopes Pereira^d

* Co-primeiros Autores/ Co-first Authors

^a Serviço de Ginecologia Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal

^c ICVS/3B's – Laboratório Associado, Braga/Guimarães, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 29 de agosto de 2016

Aceite a 04 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Diabetes Gestacional

Peso ao Nascer

Recém-Nascido

Resultado da Gravidez

Teste de Tolerância à Glicose

R E S U M O

Introdução: Apesar dos progressos na vigilância e tratamento da diabetes gestacional (DG), os resultados obstétricos e neonatais ainda não iguaram os da gravidez sem esta complicação. Este estudo pretendeu caracterizar uma população de grávidas com DG comparando-a com uma população obstétrica com rastreio de DG negativo.

Material e Métodos: Realizámos um estudo observacional e retrospectivo, através da consulta de processos clínicos de 201 grávidas com DG e 201 grávidas com rastreio de DG negativo, com seguimento e parto no nosso hospital.

Resultados: As grávidas com DG apresentaram idade mais avançada (33 vs 31 anos, $p = 0,001$) e maior prevalência de hipertensão gestacional (6% vs 2%, $p = 0,041$). O grupo da DG registou uma taxa de cesariana mais elevada (40,3% vs 24,4%, $p = 0,001$), sendo a incompatibilidade céfalo-pélvica o principal motivo de cesariana (32,9%). Não se verificaram diferenças entre os grupos relativamente ao peso fetal ao nascimento. Recém-nascidos de mães com DG tiveram mais distócia de ombros (3% vs 0%, $p = 0,014$) e foram mais frequentemente admitidos da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (14,9% vs 8,5%, $p = 0,044$), principalmente por hipoglicemia. Não foram encontrados fatores de risco para este desfecho.

Discussão: Grávidas com DG eram mais velhas, apresentaram maior incidência de hipertensão gestacional, parto por cesariana e morbidade neonatal relativamente ao grupo controlo.

Conclusão: No presente estudo, a ocorrência de DG condicionou um aumento da morbidade obstétrica e, sobretudo, neonatal.

Gestational Diabetes: Maternal, Fetal and Neonatal Outcomes Evaluation

A B S T R A C T

Introduction: Recently, improvements have been made in the screening and treatment of gestational diabetes (GD). Nevertheless, outcomes in pregnancies complicated by GD have not yet reached those without this complication. The main purpose of this study was to characterize a population of pregnant women with GD and compare it with a population of pregnant women with negative screening for GD.

Material and Methods: We conducted an observational and retrospective study, based on consultation of clinical data from 201 women diagnosed with GD and 201 women with negative screening of GD, who have had follow-up of pregnancy and delivery in our hospital.

Keywords:

Birth Weight

Diabetes, Gestational

Glucose Tolerance Test

Pregnancy Outcome

* Autores Correspondentes.

Correio eletrónico: alexandramir@gmail.com (Alexandra Miranda)

Serviço de Ginecologia Obstetrícia, Hospital de Braga

Sete Fontes, São Victor

4710-243 Braga

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.030>

1646-3439/© 2017 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/>).

Results: Pregnant women with GD were found to be older (33 vs 31 years, $p = 0.001$) and have gestational hypertension more frequently (6% vs 2%, $p = 0.041$). In the GD group we found a significantly higher caesarean section rate (40.3% vs 24.4%, $p = 0.001$), being cephalo-pelvic disproportion the main cause for caesarean section (32.9%). There were no differences between groups concerning fetal birth weight. Newborns of pregnant women with GD had more shoulder dystocia (3% vs 0%, $p = 0.014$) and were more frequently admitted to Neonatology department (14.9% vs 8.5%, $p = 0.044$), mainly because of hypoglycemia. We did not find significant risk factors for that outcome. **Discussion:** We found that women with GD were older, had a higher gestational hypertension incidence, caesarean section rate and neonatal department admissions. **Conclusion:** In the present study, GD was associated with higher obstetric and, mainly, neonatal morbidity.

Introdução

A gravidez é um período associado a insulinoresistência, como resultado da alta concentração de hormonas com ação diabotogénica como a progesterona, estrogénios, prolactina, cortisol e lactogénio placentar. Concomitantemente, verifica-se uma diminuição da sensibilidade à insulina dos recetores nos tecidos-alvo. As referidas alterações ocorrem com o objetivo de proporcionar um desvio preferencial da glicose para o feto.¹ Contudo, em 3 a 9% das gravidezes existe um grau de insulinoresistência que supera a capacidade de compensação do pâncreas, conduzindo a um estado temporário de intolerância à glicose.¹

A diabetes gestacional (DG) define-se como qualquer grau de intolerância aos hidratos de carbono detetado, pela primeira vez, no decurso da gravidez. Esta definição aplica-se, igualmente, aos casos em que a intolerância aos hidratos de carbono precede a gravidez de forma não reconhecida e engloba as situações em que a intolerância persiste após o parto.²

O teste ideal de rastreio da DG mantém-se controverso, porém, os critérios de diagnóstico atualmente recomendados baseiam-se nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* que demonstrou a existência de uma relação linear entre os valores da glicemia materna e a morbilidade materna, fetal e neonatal.³

O diagnóstico da DG pode estabelecer-se em dois momentos temporais distintos. No primeiro trimestre, recomenda-se a avaliação da glicemia plasmática em jejum e, caso este valor seja inferior a 92 mg/dL, dever-se-á realizar uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose, entre as 24 e 28 semanas de gestação.⁴ A grávida com diagnóstico de DG deverá ser referenciada para um hospital de apoio perinatal ou hospital de apoio perinatal diferenciado.⁴

No que concerne à abordagem terapêutica, a otimização do controlo metabólico inicia-se, habitualmente, com a instituição de um plano alimentar e exercício físico. Se os objetivos terapêuticos não forem atingidos num período de uma a duas semanas após o início das modificações no estilo de vida, deve iniciar-se tratamento farmacológico, preferencialmente com insulina. Em alguns casos, a avaliação do crescimento fetal durante o 3º trimestre pode determinar o início e/ou intensificação da terapêutica. Relativamente aos desfechos obstétricos da DG, estudos demonstram uma relação inversa entre o controlo glicémico e o ganho ponderal, incidência de pré-eclâmpsia, parto distóxico e desenvolvimento posterior de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2.^{5,6} Quanto aos desfechos adversos no feto e recém-nascido, salienta-se a relação entre o mau controlo metabólico e o risco de macrossomia, prematuridade, distócia de ombros, com fratura da clavícula e lesão do plexo braquial, e admissão do recém-nascido em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), por hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, síndrome de dificuldade respiratória, entre outros.⁶⁻⁸ Numa revisão sistemática, Wendland *et al* relataram um risco acrescido

de pré-eclâmpsia (RR = 1,71), parto por cesariana (RR = 1,23) e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) (RR = 1,73) em grávidas com DG.⁹ Hillier T *et al* sugeriram que o rastreio e controlo precoces da DG, sobretudo antes das 24 semanas, poderá levar a uma menor frequência de eventos adversos como a pré-eclâmpsia, macrossomia fetal, prematuridade, fratura da clavícula e lesão do plexo braquial no recém-nascido.⁵ De forma semelhante, Hartling L *et al* descreveram que o tratamento da DG resultou numa redução dos desfechos adversos, verificando-se uma diminuição de 30% e 18% no risco de desenvolver pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, respetivamente.⁷ Não obstante, o rastreio precoce e tratamento de grávidas consideradas “borderline” poderá condicionar níveis elevados de ansiedade materna e até mesmo recém-nascidos com baixo peso à nascença.⁶

Apesar dos progressos obtidos nas últimas décadas na vigilância e tratamento da DG, ainda não foi possível atingir a meta definida na declaração de St. Vincent em 1989; “Conseguir que o resultado da gravidez na mulher com diabetes se aproxime do resultado da gravidez na mulher sem diabetes”.¹⁰ Na persecução deste objetivo, é indispensável o conhecimento da realidade portuguesa no que concerne à DG, de modo a serem elaboradas estratégias concertadas que permitam otimizar o controlo metabólico na gravidez e melhorar os desfechos obstétricos, fetais e neonatais em Portugal. Até à data, poucos foram os estudos portugueses a valorizar a importância do tema.^{11,12}

A finalidade do presente estudo foi o conhecimento mais pormenorizado da realidade da nossa instituição relativamente à DG. Pretendemos, assim, comparar os fatores demográficos e desfechos obstétricos, fetais e neonatais de grávidas com DG com os de uma população de grávidas com rastreio de DG negativo, estabelecer fatores preditivos de hipoglicemia neonatal e relacionar a ocorrência de desfechos adversos com o tratamento da DG instituído e respetivo controlo metabólico.

Material e Métodos

O presente trabalho de investigação foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital em questão e pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde, tendo-se procedido a um estudo observacional, transversal, analítico e retrospectivo.

Definimos uma amostra não-aleatória por conveniência constituída por 201 grávidas com diagnóstico de DG no ano de 2013, com seguimento da gravidez e parto ocorridos no nosso hospital, tendo sido excluídas grávidas com gestação múltipla, abortamento na gravidez atual, antecedentes de DM tipo 1 e 2 e grávidas com provável diabetes prévia. Definimos igualmente um grupo controlo constituído por 201 gravidezes simples com rastreio de DG negativo, com consulta do terceiro trimestre e parto na mesma instituição. Considerando a gravidez como unidade de observação, consultámos os processos de cada uma das grávidas e seus

recém-nascidos, com recurso ao programa informático Glintt – Soluções Clínicas®.

Relativamente às grávidas com DG, procedemos à recolha do valor de glicemia em jejum (1ª consulta pré-natal) e/ou PTGO (24-28 sem), idade gestacional do diagnóstico, história de DM em familiares de primeiro grau, DG anterior, macrosomia/baixo peso fetal anterior, índice de massa corporal (IMC) pré-conceção, ganho ponderal, hemoglobina A1c (HbA1c) no 3º trimestre, terapêutica (não farmacológica/insulina), idade gestacional no início de insulina, dose diária total e número de administrações de insulina e valores da PTGO de reclassificação (6-8 semanas pós-parto). De referir que, apesar do consenso nacional não prever o rastreio e conseqüente diagnóstico de DG no 3º trimestre, houve 8 casos (4%) com PTGO realizada neste período e com valores diagnósticos de DG, de acordo com os critérios estabelecidos para o 2º trimestre. Na nossa instituição, optou-se por seguir e tratar estas grávidas com tendo DG, pelo que também assim o consideramos neste estudo. Nas grávidas de ambos os grupos (DG e controlo) registámos a idade materna, número de gestações, paridade, antecedentes de cesariana anterior e a existência de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino na gravidez atual. No que concerne ao parto, registámos a idade gestacional, o tipo de parto (eutócico/instrumentado/cesariana), a existência de lacerações do canal de parto e motivo de cesariana, se aplicável. Quanto aos recém-nascidos registámos o sexo, peso ao nascimento, APGAR ao primeiro e quinto minutos, a ocorrência de distócia de ombros, fratura da clavícula, lesão do plexo braquial, morbilidade fetal e respetivo motivo e necessidade de internamento na UCIN. Para a determinação dos percentis do peso fetal ao nascimento utilizámos curvas de relação da idade gestacional ao nascimento com o peso fetal, baseadas em 2013 Fenton *growth charts*.¹³

Organizámos os dados recolhidos numa base de dados Excel, Microsoft Office Professional Plus 2010®, e efetuámos a análise estatística com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 22.0. Os valores omissos compreendem episódios sem aplicação para determinada variável ou dados indisponíveis para consulta.

Os resultados foram sumarizados em tabelas de frequências. Relativamente às variáveis contínuas verificámos, através de testes estatísticos apropriados, que não possuíam uma distribuição normal, pelo que foram descritos na forma de mediana e amplitude interquartil (AIQ). Na análise inferencial recorremos ao teste qui-quadrado e ao teste exato de Fisher para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas. Os testes não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram usados para a comparação entre uma variável qualitativa e uma quantitativa, possuindo a última uma distribuição não normal. Para o estabelecimento de fatores preditivos de hipoglicemia neonatal realizámos análises de regressão linear múltipla, pelo método *stepwise*. Consideramos existir significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Caraterização da amostra de grávidas com DG

Foram incluídas 201 grávidas com DG (Tabela 1), com idade mediana de 33 anos (AIQ: 29-37; mín. 18 e máx. 46 anos). Cerca de metade (46,8%) tinha história familiar (1º grau) de DM e 24,5% tinham história prévia de DG. A mediana do IMC prévio à gravidez foi de 24,8 kg/m² e o ganho ponderal mediano no decurso da gravidez de 9,0 kg (AIQ: 6,0-11,5; mín. -2, máx. 25

kg). Deste grupo, 8,5% tinha antecedentes de GIG prévio e 4,5% recém-nascido leve para a idade gestacional (LIG).

O diagnóstico de DG foi estabelecido no 1º trimestre em 48% das grávidas, no 2º trimestre em 48% e no 3º trimestre em 4%. Cerca de três quartos das grávidas necessitaram de insulino-terapia para atingir os objetivos terapêuticos. A mediana da HbA1c no 3º trimestre foi de 5,0% (AIQ: 4,8-5,2%, mín. 3,7, máx. 5,9%).

Cerca de 5% das puérperas apresentaram alteração do metabolismo da glicose na prova de reclassificação (3,7% com hiperglicemia intermédia e 1,2% com diabetes).

DG e desfechos associados

A análise comparativa dos desfechos obstétricos entre o grupo de estudo e o grupo controlo encontra-se na Tabela 2.

As grávidas com DG eram mais velhas que as grávidas do grupo controlo (33 vs 31 anos, $p = 0,001$). Quanto à paridade, não encontramos diferenças entre os grupos.

Relativamente ao desenvolvimento de HTA gestacional, esta complicação foi mais prevalente no grupo de grávidas com DG (6% vs 2%, $p = 0,041$). Por outro lado, a prevalência de pré-eclâmpsia não foi diferente entre os grupos.

As grávidas com DG registaram partos em idades gestacionais inferiores às das grávidas do grupo controlo. Quanto ao tipo de parto, a análise comparativa demonstrou diferenças com significado estatístico na abordagem dos dois grupos ($p = 0,001$). Do grupo de grávidas com DG, 40,3% tiveram parto por cesariana, 50,2% parto eutócico e 9,5% parto instrumentado. Já no grupo controlo, 24,4% tiveram parto por cesariana, 57,7% parto eutócico e 17,9% parto instrumentado. Não registámos, nos partos vaginais de ambos os grupos, lacerações perineais de grau 3 ou superior. A cesariana foi realizada de forma eletiva em 58% das grávidas com DG, comparativamente a 34,7% das grávidas do grupo controlo ($p = 0,01$). O principal motivo de cesariana no grupo de grávidas com DG foi a suspeita de incompatibilidade céfalo-pélvica (ICP), seguindo-se o trabalho de parto estacionário (TPE) e o estado fetal não tranquilizador (EFNT). No grupo controlo, os principais motivos de cesariana foram o EFNT, o TPE e a suspeita de ICP. De referir que, no grupo controlo, a percentagem registada para a suspeita de ICP como um dos motivos de cesariana foi 16,3% e no grupo de grávidas com DG esse diagnóstico representou 32,9% dos motivos.

Não existiram diferenças entre os dois grupos no que concerne ao peso fetal ao nascimento, nomeadamente prevalência de recém-nascido LIG e GIG, índice de APGAR aos 0' e 5' e incidência de fratura da clavícula. A distócia de ombros foi mais frequente no grupo de grávidas com DG (6 vs 0 casos, $p = 0,014$). Da mesma forma, a morbilidade neonatal foi maior no grupo de estudo (32,8% vs 8,5%, $p < 0,001$), tal como a necessidade de internamento na UCIN (14,9% vs 8,5%, $p = 0,044$). No grupo com DG, os principais motivos de morbilidade neonatal foram a hipoglicemia (66,7%) e a icterícia com necessidade de fototerapia (16,7%), seguidos da síndrome de dificuldade respiratória e sépsis.

Fatores preditivos de hipoglicemia neonatal

Na análise descritiva dos dados, verificámos que a hipoglicemia foi a complicação neonatal mais frequente. Assim, efetuámos uma análise com o objetivo de identificar fatores preditivos desta complicação.

A análise exploratória de dados indicou que todos os pressupostos subjacentes à utilização de análises de regressão logística

estavam cumpridos para as seguintes variáveis: idade materna, IMC pré-conceção, aumento ponderal, HbA1c, número de administrações de insulina e tempo de espera pela primeira consulta, tendo sido estas as variáveis incluídas no modelo. No entanto, o modelo de regressão logística não foi capaz de revelar fatores

preditores de hipoglicemia neonatal $\chi^2(7) = 7,92, p = 0,340$.

DG e tratamento instituído

Considerando que o tipo de tratamento instituído no grupo com DG poderia influenciar os desfechos maternos e fetais,

Tabela 1. Caracterização da população de grávidas com DG

Variáveis	n	%	Md (AIQ)	Mín.	Máx.
Idade materna (anos)	201		33 (29-37)	18	46
IMC pré-gravídico (kg/m²)	198		24,8 (22,7-29,3)	15,6	46,9
História familiar de DM (1º grau)					
Sim	89	46,8			
Não	101	53,2			
<i>Total</i>	190	100			
Cesariana anterior					
Sim	55	51,9			
Não	51	48,1			
<i>Total</i>	106	100			
DG anterior					
Sim	27	24,5			
Não	83	75,5			
<i>Total</i>	110	100			
Recém-nascido GIG anterior					
Sim	9	8,5			
Não	97	91,5			
<i>Total</i>	106	100			
Recém-nascido LIG anterior					
Sim	5	4,6			
Não	103	95,4			
<i>Total</i>	108	100			
Semana de diagnóstico de DG	200		20 (8-25)	4	33
Trimestre de diagnóstico de DG					
Primeiro	96	48,0			
Segundo	96	48,0			
Terceiro	8	4,0			
<i>Total</i>	200	100			
Valor alterado na PTGO					
0 h	7	7,4			
1 h	27	28,4			
2 h	31	32,6			
Mais do que um	30	31,6			
<i>Total</i>	95	100			
Terapêutica					
Não farmacológica	51	25,5			
Insulina	149	74,5			
<i>Total</i>	200	100			
IG início insulina (semanas)	149		28 (19-31)	6	37
Dose diária total insulina (unidades)	149		20 (12-34)	4	122
Nº administrações diárias insulina	149		2 (1-4)	1	5
HbA1c no 3º trimestre (%)	126		5,0 (4,8-5,2)	3,7	5,9
Ganho ponderal (kg)	156		9,0 (6,0-11,5)	-2	25
Reclassificação pós-parto					
Sem alt. metabolismo glicose	154	95,1			
Pré-diabetes	6	3,7			
Diabetes mellitus	2	1,2			
<i>Total</i>	162	100			

Tabela 2. Análise comparativa entre grupo de grávidas com DG e grupo de grávidas com rastreio de DG negativo.

Variáveis	DG n = 201 (100%)	Controlo n = 201 (100%)	P
Idade materna (anos) [md (AIQ)]	33 (29-37)	31 (28-34)	0,001[§]
Paridade			
Nulípara	90 (44,8)	107 (53,2)	0,09
Múltipara	111 (55,2)	94 (46,8)	
HTA gestacional			
Sim	12 (6)	4 (2)	0,041
Não	189 (94)	197 (98)	
Pré-eclâmpsia			
Sim	1 (0,5)	3 (1,5)	0,623 [†]
Não	200 (99,5)	198 (98,5)	
IG do parto (semanas) [md (AIQ)]	39 (38-39)	39 (38-40)	0,032[§]
Tipo de parto			
Cesariana	81 (40,3)	49 (24,4)	
Eutócico	101 (50,2)	116 (57,7)	0,001
Instrumentado	19 (9,5)	36 (17,9)	
Tipo de cesariana			
Eletiva	47 (58)	17 (34,7)	0,010
Urgente	34 (42)	32 (65,3)	
Motivo cesariana			
Tentativa frustrada de indução TP	2 (2,5)	2 (4,1)	
Cesariana anterior	4 (5,1)	2 (4,1)	
TP estacionário	13 (16,5)	9 (18,4)	
EFNT	13 (16,5)	14 (28,6)	*
Apresentação fetal anómala	11 (13,9)	7 (14,3)	
Patologia materna	3 (3,8)	5 (10,2)	
Patologia gestacional	7 (8,9)	2 (4,1)	
Suspeita de ICP	26 (32,9)	8 (16,3)	
Peso RN (gr) [md (AIQ)]	3170 (2930-3435)	3225 (2955-3505)	0,273 [§]
LIG (P ≤ 10)			
Sim	19 (9,5)	15 (7,5)	0,473
Não	182 (90,5)	186 (92,5)	
GIG (P ≥ 90)			
Sim	13 (6,5)	10 (5)	0,519
Não	188 (93,5)	191 (95)	
APGAR 1' [md (AIQ)]	10,0 (9,0-10,0)	10,0 (9,0-10,0)	0,767 [§]
APGAR 5' [md (AIQ)]	10,0 (10,0-10,0)	10,0 (10,0-10,0)	0,297 [§]
Distócia de ombros			
Sim	6 (3)	0	0,014[†]
Não	192 (97)	201 (100)	
Fratura da clavícula			
Sim	2 (1)	0	0,246 [†]
Não	196 (99)	201	
Morbilidade neonatal			
Sim	66 (32,8)	17 (8,5)	< 0,001
Não	135 (67,2)	184 (91,5)	
Internamento UCIN			
Sim	30 (14,9)	17 (8,5)	0,044
Não	171 (85,1)	184 (91,5)	

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. Md - mediana. AIQ - amplitude interquartil. † teste de Fisher; § teste de Mann-Whitney; * nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao χ^2 ou ao teste exacto de Fisher

efetuámos uma análise comparativa das grávidas com DG atendendo ao tipo de tratamento prescrito: não farmacológico *versus* insulino-terapia (Tabela 3).

O grupo de grávidas com necessidade de insulino-terapia era constituído por grávidas com idade superior e IMC pré-conceção mais elevado (33 vs 31 anos, $p = 0,011$; 25 vs 23,6 kg/m², $p = 0,039$). Relativamente à história familiar, verificou-se que,

no grupo com insulino-terapia, os antecedentes de DM em familiares de 1º grau foram mais prevalentes (51,1% vs 33,3%, $p = 0,033$). Já no que se refere aos antecedentes obstétricos, nomeadamente paridade, cesariana anterior, DG anterior, GIG ou LIG anterior, as diferenças entre os grupos em análise não foram significativas. A incidência de complicações obstétricas estudadas, HTA gestacional e pré-eclâmpsia, também não foi diferente

Tabela 3. Análise comparativa entre grávidas com DG de acordo com tratamento instituído.

Variáveis	Não farmacológico n (%) 51 (25,5)	Insulina n (%) 149 (74,5)	P
Idade materna (anos) [md (AIQ)]	31 (28-34)	33 (30-37)	0,011[§]
IMC pré-gravídico (kg/m²) [md (AIQ)]	23,6 (21,9-28,1)	25,0 (22,9-29,5)	0,039[§]
História familiar de DM (1º grau)			
Sim	16 (33,3)	72 (51,1)	0,033
Não	32 (66,7)	69 (48,9)	
Paridade			
Nulípara	20 (39,2)	69 (46,3)	0,379
Múltipara	31 (60,8)	80 (53,7)	
Cesariana anterior			
Sim	13 (44,8)	42 (54,5)	0,372
Não	16 (55,2)	35 (45,5)	
DG anterior			
Sim	7 (21,2)	20 (26)	0,595
Não	26 (78,8)	57 (74)	
Recém-nascido GIG anterior			
Sim	2 (6,9)	7 (9,1)	1,00 [†]
Não	27 (93,1)	70 (90,9)	
Recém-nascido LIG anterior			
Sim	0 (0)	5 (6,4)	0,319 [†]
Não	30 (100)	73 (93,6)	
HTA gestacional			
Sim	1 (2)	11 (7,4)	0,303 [†]
Não	50 (98)	138 (92,6)	
Pré-eclâmpsia			
Sim	0 (0)	1 (0,7)	1,00 [†]
Não	51 (98)	148 (99,3)	
Semana de diagnóstico de DG	11 (7-24)	22 (9-25)	0,032
Trimestre diagnóstico			
Primeiro	33 (64,7)	63 (42,6)	0,021
Segundo	16 (31,4)	79 (53,4)	
Terceiro	2 (3,9)	6 (4,1)	
HbA1c3^oT (%) [md (AIQ)]	5,0 (4,9-5,2)	5,1 (4,8-5,2)	0,601 [§]
Ganho ponderal (Kg) [md (AIQ)]	7,0 (5,0-10,5)	9,0 (6,0-12,0)	0,046[§]
Reclassificação			
Sem alt. metabolismo glicose	37 (97,4)	116 (94,3)	*
Pré-diabetes	1 (2,6)	5 (4,1)	
Diabetes <i>mellitus</i>	0	2 (1,6)	
IG do parto (semanas) [md (AIQ)]	39 (39-40)	39 (38-39)	0,004[§]
Tipo de parto			
Cesariana	17 (33,3)	63 (42,2)	0,518
Eutócico	29 (56,9)	72 (48,3)	
Instrumentado	5 (9,8)	14 (9,4)	
Peso RN (gr) [md (AIQ)]	3185 (2970-3450)	3160 (2920-3400)	0,354 [§]
Recém-nascido LIG			
Sim	6 (11,8)	12 (8,1)	0,407 [†]
Não	45 (88,2)	137 (91,9)	
Recém-nascido GIG			
Sim	4 (7,8)	9 (6,0)	0,743 [†]
Não	47 (92,2)	140 (94,0)	
APGAR 1^o	10 (9-10)	10 (9-10)	0,273 [§]
APGAR 5^o	10 (10-10)	10 (10-10)	0,161 [§]
Distócia de ombros			
Sim	3 (6,0)	3 (2,0)	0,172 [†]
Não	47 (94,0)	144 (98)	
Fratura da clavícula			
Sim	0 (0)	2 (1,4)	1,00 [†]
Não	50 (100)	145 (98,6)	
Morbilidade fetal			
Sim	13 (25,5)	53 (35,6)	0,186
Não	38 (74,5)	96 (64,4)	
Internamento na UCIN			
Sim	6 (11,8)	23 (15,4)	0,520
Não	45 (88,2)	126 (84,6)	
Duração internamento UCIN	4 (3-6)	5 (3-5)	0,813

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. Md - mediana. AIQ - amplitude interquartil.

† teste de Fisher; § teste de Mann-Whitney. * nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao χ^2 ou ao teste exacto de Fisher

entre os grupos.

Verificámos que o diagnóstico de DG foi mais tardio no grupo que veio a manifestar necessidade de tratamento com insulina (22 vs 11 sem; $p = 0,032$).

O controlo metabólico, avaliado pela HbA1c no 3º trimestre, não foi diferente entre os grupos. Por outro lado, o ganho ponderal na gravidez foi mais elevado no grupo com insulino-terapia (9,0 vs 7,0 kg, $p = 0,046$). Das 38 grávidas sem necessidade de insulino-terapia e com prova de reclassificação disponível, apenas uma (2,6%) apresentou alteração do metabolismo da glicose, enquanto sete do grupo com insulino-terapia (5,7%) apresentaram alterações na referida prova (cinco casos com alterações compatíveis com hiperglicemia intermédia e dois com DM).

Os grupos diferiram entre si quanto à IG no parto, sendo que o grupo com insulino-terapia apresentou a menor IG [39 (38-39) vs 39 (39-40), $p = 0,004$]. O tipo de parto não foi diferente entre os grupos.

Não encontramos diferenças entre os grupos em análise relativamente às variáveis do recém-nascido, nomeadamente peso, APGAR, distócia de ombros, fratura da clavícula, morbidade fetal, necessidade e duração de internamento na UCIN.

Discussão

A DG continua a representar um desafio para endocrinologistas e obstetras. Ainda não existe consenso sobre a forma ideal de rastreio e ainda se associa a complicações maternofetais importantes. Apesar dos avanços na vigilância e terapêutica destas grávidas, existem aspetos que continuam a merecer reflexão.

DG e desfechos associados

No presente estudo, as grávidas com DG apresentaram idades superiores ao grupo controlo, achado consistente com a literatura e que sugere maior risco de DG em grávidas com idade avançada.^{8,15}

A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia continuam a ser desfechos obstétricos adversos associados à DG.¹⁶ Contudo, na população em análise encontramos diferenças estatisticamente significativas entre as grávidas com DG e as grávidas com rastreio negativo apenas para a hipertensão gestacional (6% vs 2%). Este achado pode estar relacionado com a dimensão reduzida da amostra, tornando mais difícil encontrar diferenças estatisticamente significativas para eventos com uma incidência baixa, como a pré-eclâmpsia, cuja incidência se estima em cerca de 3,1% das gravidezes.¹⁷

Relativamente ao parto, parece existir um risco de ocorrência de cesariana, tanto eletiva como em contexto de urgência, na DG.^{18,19} De facto, neste estudo, a taxa de cesariana no grupo com DG foi significativamente superior à taxa de cesarianas no grupo controlo (40,3% vs 24,4%) e igualmente superior à taxa global de cesarianas registada no nosso hospital no mesmo período temporal (40,3% vs 31,2%). De referir que 58% das cesarianas no grupo da DG foram eletivas e, dessas, 55% tiveram como principal motivo a suspeita de ICP, com uma mediana de peso fetal ao nascimento neste grupo de 3170 g. Estes achados podem refletir a dificuldade na vigilância do trabalho de parto, nomeadamente os registos cardiotocográficos fetais, decisão da via de parto e definição de TPE/ausência de encravamento nesta população obstétrica particular, na qual os desfechos obstétricos adversos que podem associar-se ao parto vaginal (macrossomia com distócia de ombros, lesões do plexo braquial e lacerações graves) continuam a intimidar os obstetras. No que concerne aos

desfechos de partos vaginais, a distócia de ombros, fratura da clavícula e lacerações do canal de parto continuam a ser desfechos frequentes da DG.^{7,20} Os nossos resultados mostraram a ocorrência de distócia de ombros (3%, $p = 0,014$) e fratura de clavícula (1%, $p = 0,246$) apenas no grupo com DG, embora com números absolutos baixos (seis casos de distócia de ombros e dois de fratura da clavícula). Relativamente às lacerações do canal de parto, nenhum grupo registou lacerações com atingimento do esfíncter anal. Os resultados obtidos devem incentivar a implementação de um maior número de provas de trabalho de parto nesta população, especialmente quando existe incerteza quanto à compatibilidade feto pélvica, após avaliação cuidada da estimativa de peso fetal.

Os nossos resultados demonstram existir uma maior percentagem de recém-nascidos LIG (9,5% vs 7,5%) e GIG (6,5% vs 5%) nas grávidas com DG, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Assim, relativamente a este marcador, os resultados são satisfatórios, dado que a DG não se associou a desfechos distintos dos da população controlo. De realçar, ainda, que a proporção de recém-nascidos LIG foi superior ao de GIG em ambos os grupos.

Fatores preditivos de hipoglicemia neonatal

Consistente com outros relatos na literatura, demonstrámos igualmente diferenças estatisticamente significativas entre os recém-nascidos das grávidas com DG e controlo quanto à morbidade neonatal e internamentos na UCIN, maioritariamente devidos à hipoglicemia (66,7%).⁸ Contudo, atendendo às variáveis cumpridoras dos pressupostos necessários para análise, não foi possível encontrar nenhum fator preditor de hipoglicemia neonatal. Uma vez que, na população avaliada, a hipoglicemia foi a complicação neonatal que mais frequentemente condicionou internamentos na UCIN, e dada a escassez de informação na literatura, futuros estudos de maiores dimensões poderão avaliar possíveis fatores preditivos de hipoglicemia neonatal em recém-nascidos de mães com DG de modo a melhorar este marcador de morbidade neonatal. VanHaltren K *et al* apontaram o valor de HbA1C, prematuridade, macrossomia e instabilidade térmica do recém-nascido como fatores preditores de hipoglicemia.²³

DG e tratamento instituído

Um dos objetivos propostos para este estudo foi relacionar a ocorrência de desfechos adversos com o tratamento da DG instituído e respetivo controlo metabólico. Apesar das grávidas que necessitaram de insulino-terapia terem apresentado idade materna (33 vs 31 anos), IMC pré-conceção (25,0 vs 23,6 kg/m²) e ganho ponderal (9,0 vs 7,0 kg) superiores ao grupo com tratamento não farmacológico, não encontramos diferenças significativas quanto aos desfechos obstétricos, fetais e neonatais. Verificámos ainda diferenças estatisticamente significativas entre grávidas do grupo insulina e do grupo tratamento não farmacológico relativamente à história familiar de DM (51,1% vs 33,3%). Estes achados podem refletir componentes ambientais e genéticos importantes para a ocorrência de uma insulino-resistência relevante, durante a gravidez, que condicione a necessidade de instituição de insulino-terapia.

Contrariamente ao descrito na literatura e em resultados nacionais, no presente estudo, o diagnóstico de DG foi significativamente mais tardio no grupo com necessidade de insulino-terapia (22 vs 11 semanas).²⁴⁻²⁶ O resultado por nós encontrado poder-se-á justificar pelo facto do diagnóstico no 1º trimestre permitir uma intervenção terapêutica, sobretudo não farmacoló-

gica, mais precoce e esta ter impacto no ganho ponderal da grávida e no seu controlo metabólico. Por outro lado, o diagnóstico mais tardio de DG, numa fase mais catabólica da gravidez, pode dificultar o atingimento dos objetivos propostos apenas com terapêutica não farmacológica. No entanto, dada a inconsistência dos nossos resultados com os de outros estudos, esta questão deverá ser analisada em amostras de maiores dimensões.

Adicionalmente, no grupo de puérperas que obtiveram uma reclassificação positiva na PTGO pós-parto, apenas uma não tinha apresentado necessidade de insulino-terapia e 62,5% (5/8) tinham história familiar de DM. O número reduzido de dados disponível, sobretudo no grupo de tratamento não farmacológico, não permite avaliar a associação entre o tipo de tratamento e o resultado da prova de reclassificação. No entanto, há que considerar uma possível associação entre história familiar de DM, necessidade de insulino-terapia na gravidez e a probabilidade de desenvolvimento de diabetes futura, embora os fatores de risco preditivos de DM em mulheres com DG não sejam consistentes na literatura.²⁷⁻²⁹

A mediana da HbA1c no 3º trimestre foi semelhante nos dois grupos. Desta forma, podemos inferir que, em geral, o grupo de grávidas com DG atingiu um controlo metabólico satisfatório com a terapêutica instituída, não sendo possível estabelecer uma relação entre a ocorrência de desfechos adversos, a terapêutica aplicada e o respetivo controlo metabólico. Não houve, ainda, registo de nenhum caso em que a HbA1c fosse superior a 5,9%, valor a partir do qual está descrito um aumento do risco para resultados adversos.²¹ Deve, portanto, ser repensado o valor da determinação da HbA1c durante a gravidez com DG como preditor do controlo metabólico satisfatório e encontradas alternativas mais discriminadoras de desfechos adversos maternos e fetais/neonatais. Alguns estudos advogam a utilização da frutossamina como preditor mais fidedigno do controlo glicémico na gravidez.³⁰

Limitações do Estudo

As principais limitações do presente estudo são o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, com doentes de um único hospital e o método de amostragem utilizado ser não-aleatório por conveniência. Subentende-se, deste modo, um viés de seleção e a escolha de uma amostra não representativa pode comprometer a inferência estatística de alguns resultados. Adicionalmente, o facto de se tratar de um estudo retrospectivo impossibilitou a melhor caracterização do grupo de grávidas sem critérios de DG, nomeadamente no que se refere ao IMC prévio, antecedentes familiares e ganho ponderal (dados estes não disponíveis nos registos eletrónicos). No entanto, o número amostral deve ser destacado, tendo sido possível estabelecer relações com significado estatístico. Relativamente ao suporte de informação, admite-se algum viés de informação, visto que o registo de dados foi feito a partir do processo clínico, sendo operador-dependente.

Conclusão

Tal como referido na literatura e corroborado pelos achados do presente estudo, os desfechos da gravidez com DG continuam a não ser iguais aos das gravidezes com rastreio negativo. No entanto, foi possível constatar desfechos obstétricos, fetais e neonatais satisfatórios nas gravidezes com DG desta instituição. Efetivamente, a DG não teve impacto no peso fetal ao nascimento. De realçar ainda a prevalência considerável de hipoglicemia

neonatal na nossa população, para a qual não foi possível encontrar fatores preditivos. Estudos futuros com amostras de maiores dimensões poderão contribuir para a validação dos resultados encontrados e para, eventualmente, encontrar associações não descritas.

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.

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).

Referências

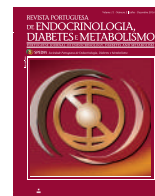
1. Zawiejka A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl4:5-18.
2. Dorez J, Almeida M, Vicente L, Paiva S. Relatório de Consenso sobre a Diabetes e Gravidez. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-fetal (SPOMMF), Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2011. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em: http://www.lusoneonologia.com/admin/ficheiros_projectos/201110300002-consensodiabetesgravidez.pdf.
3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
4. Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Conduta da Diabetes Gestacional. Norma da Direcção-Geral da Saúde Nº 007/2011 de 31/01/2011. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em <https://www.dgs.pt/paginaRegisto.aspx?back=1&id=19921>.
5. Hillier T, Vesco K, Pedula K, Beil T, Whitlock E, Pettitt D. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:766-75.
6. Arshad R, Karim N, Hason JA. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2014;30:240-4.

7. Hartling L, Dryden D, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159:123-9.
8. Al-Khalifah R, Al-Subaihin A, Al-Kharfi T, Al-Alaiyan S, Alfaleh KM. Neonatal short-term outcomes of gestational diabetes mellitus in Saudi mothers: a retrospective cohort study. *J Clin Neonatol.* 2012;1:29-33.
9. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:23.
10. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Programa Nacional de prevenção e controlo da diabetes. Lisboa: DGS, 2008.
11. Carocha A, Rijo C, Amaral N, Aleixo F, Rocha T. Diabetes gestacional - rastreio pós-parto. *Acta Med Port.* 2012;25:165-8.
12. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Diabetes gestacional e o impacto do actual rastreio. *Acta Med Port.* 2015;28:29-34.
13. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
14. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of pregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013;36:56-62.
15. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000;15:2433-7.
16. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:391-403.
17. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:544.e1-544.e12.
18. Ovesen P, Jensen D, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel U. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;17:1-14.
19. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA.* 1996;275:1165-70.
20. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c1395.
21. Hughes R, Moore M, Gullam J, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcome. *Diabetes Care.* 2014;37:2953-9.
22. Byström M, Liu A, Quinton AE, Champion BL, Mann K, Peek M, et al. Gestational diabetes independently increases birth length and augments the effects of maternal BMI on birth weight: a retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2014; 2:112.
23. VanHaltren K, Malhotra A. Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being "infant of a diabetic mother". *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:861-5.
24. Ruas L, Almeida MC. Registo Nacional da diabetes gestacional 2013. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em: <http://spd.pt/images/gruposestudo/diabetesgestacional2013.pdf>
25. Abstracts of the ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). 56th Annual Clinical Meeting. May 3-7, 2008. New Orleans, Louisiana, USA. *Obstet Gynecol.* 2008 ;111(4 Suppl):1S-113S.
26. Rodríguez S, Figueroa O. Gestational diabetes. Diagnosis in early stages of the pregnancy. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:199-204.
27. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* 2007;30:878-83.
28. Aberg AE, Jönsson EK, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid AH. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:11-6.
29. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2015;34:579-85.
30. Ayyappan S, Philips S, Kumar CK, Vaithyanandane V, Sasikala C. Serum fructosamine a better indicator than glycated hemoglobin for monitoring gestational diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S32-4.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Utilização do FINDRISC no Rastreio da Diabetes em Utentes Assintomáticos



Rosa Dantas^a, Teresa Azevedo^a, Márcia Alves^a, Margarida Balsa^a, Isabel Albuquerque^a, Marília Ferreira^a, Carla Pedrosa^a, Fernanda Gomes^a, Catarina Fonseca^a, Joana Guimarães^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 31 de julho de 2015

Aceite a 08 de agosto de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/diagnóstico
Diabetes Mellitus Tipo 2/epidemiologia
Inquéritos e Questionários
Portugal
Prova de Tolerância à Glicose

R E S U M O

Introdução: Avaliar o potencial do *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) como instrumento de rastreio para a deteção de casos de hiperglicémia intermédia e diabetes numa amostra portuguesa de utentes assintomáticos.

Métodos: Estudo observacional, analítico e transversal, realizado no Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV), Unidade de Aveiro.

População da área de influência do CHBV. Critérios de exclusão: doentes diabéticos, grávidas, doentes acamados, internados ou institucionalizados, com défice motor, doença mental incapacitante ou dificuldades de compreensão da língua portuguesa. Preenchimento do Inquérito “*Finnish Diabetes Risk Score*” em entrevista pessoal ou *online*, para avaliar o risco de desenvolver diabetes *mellitus* em 10 anos seguida da determinação da HbA1C no DCA2000[®] aos utentes com risco moderado a elevado. Os casos com HbA1c $\geq 5,7\%$ realizaram exames confirmatórios (prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose e determinação laboratorial de HbA1c em sangue venoso). A análise estatística foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18[®].

Resultados: Participaram 82 utentes, dos quais 74,4% eram do sexo feminino e 51,2% tinham mais de 55 anos. A HbA1c foi determinada em 40 utentes (48,8%) que apresentavam risco moderado a muito elevado. A média obtida foi 5,7% (4,8 – 6,4%). Dezanove participantes realizaram PTGO e determinação de HbA1C no sangue venoso. Dois participantes (2,4%), do sexo masculino, com mais de 64 anos apresentavam diabetes, e foram orientados para a consulta especializada. Nove participantes (11%) apresentavam hiperglicémia intermédia e foram orientados para o médico assistente. Os dois diabéticos apresentavam risco elevado no inquérito e 22,2% dos que tinham hiperglicémia intermédia tinham risco moderado.

Conclusão: Em novembro são desenvolvidas diversas ações de rastreio baseadas frequentemente na pesquisa de glicemia capilar. No entanto, este pode não ser o método mais adequado. No presente trabalho demonstramos que o inquérito FINDRISC, isoladamente ou em simultâneo com a determinação da glicemia capilar, pode ser um instrumento importante nas ações de rastreio da diabetes, permitindo a seleção dos participantes com maior risco de desenvolver a doença.

Use of FINDRISC in the Screening of Diabetes in Asymptomatic Patients

A B S T R A C T

Introduction: To evaluate the potential of FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) as a tool for screening and detection of cases of prediabetes and diabetes in a sample of Portuguese asymptomatic patients.

Methods: An observational, analytical and transversal study conducted in the Centro Hospitalar do

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: rdantas84@gmail.com (Rosa Dantas)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição

Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro

Avenida Artur Ravara

3814-501 Aveiro

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.028>

1646-3439/© 2017 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:

Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis
 Diabetes Mellitus, Type 2/epidemiology
 Glucose Tolerance Test
 Portugal
 Surveys and Questionnaires

Baixo Vouga, Unidade de Aveiro. Population of the area of influence of CHBV. Exclusion criteria: people with diabetes, pregnant, bedridden, hospitalized or institutionalized, with motor deficit, mental disease incapacitating or difficulties of comprehension of the Portuguese language. Personal or online completion of the survey “Finnish Diabetes Risk Score” to assess the risk of developing diabetes mellitus at 10 years followed by the determination of HbA1C in the DCA2000® in patients with moderate to high risk. The cases with HbA1c \geq 5.7%, performed laboratory tests (oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose and HbA1c laboratory determination in venous blood). Statistical analysis was made through the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18®.

Results: Of the 82 participants attended, 77.4% were female, and 51.2% presented more than 55 years. The HbA1c was determined in 40 users (48.8%) who presented moderate to very high risk. The mean obtained in these was 5.7% (4.8-6.4%). Sixteen participants held OGTT and determination of HbA1C in the venous blood. Two participants (2.4%), male, with more than 64 years had diabetes, and were directed to specialized appointment. Nine participants (11%) presented prediabetes and were oriented to the attending physician. Both diabetics were high risk and about 22.2% of those who had had only moderate risk presented prediabetes.

Conclusion: In November, in Portugal, several screening actions for diabetes are developed, based often on capillary blood glucose research. However, this may not be the most appropriate method. In this study, we demonstrate that the survey “Finnish diabetes risk score”, alone or conjugated with laboratorial evaluation, may be an important tool in the screening of diabetes, allowing the selection of patients at higher risk that require a specific approach.

Introdução

A diabetes tipo 2 (DM2) é uma das causas mais comuns de cegueira no adulto, doença renal crónica terminal, amputação não traumática, e doença cardiovascular, sendo igualmente responsável por uma diminuição importante da esperança média de vida.¹⁻³ O termo “hiperglicémia intermédia” (HI), também designada por “pré-diabetes” inclui a alteração da glicémia de jejum (AGJ), a tolerância diminuída à glicose (TDG), ou ambas as condições, situações que envolvem um elevado risco de desenvolver DM2 e as respetivas complicações cardiovasculares.⁴⁻⁶ O risco médio de desenvolver DM2 aumenta 0,7% por ano em indivíduos com níveis normais de glicose e 5-10% por ano quando existe AGJ ou TDG.^{4,7} Os indivíduos com HI que apresentam obesidade, história de diabetes gestacional, história familiar de diabetes e múltiplos fatores de risco cardiovascular são os que apresentam maior risco de desenvolvimento futuro da doença.^{1,8} As alterações recentes nos estilos de vida com mudanças nos padrões alimentares, nos hábitos pessoais e o declínio dos níveis de atividade física e aumento dos comportamentos sedentários são responsáveis pelo aumento galopante da prevalência da doença,^{1,9,10} sendo que em 2013, 13% da população portuguesa com idades entre os 20 e os 79 anos tinha DM e 27% apresentava critérios de HI.¹¹ A doença é mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino, e a incidência aumenta com a idade.¹¹ Apesar da diabetes constituir, atualmente, uma das principais causas de morte a nível mundial, em 2013 até 44% dos doentes diabéticos em Portugal permaneciam por diagnosticar.¹¹

A Federação Internacional de Diabetes (IDF), a Sociedade Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendam o uso de inquéritos simples, práticos, não-invasivos e baratos para identificar os indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento de diabetes, com necessidade de vigilância mais apertada, e para limitar a proporção da população com necessidade de testes de diagnóstico de tolerância à glicose.^{1,12,13} A ESC e a EASD enfatizam ainda que o rastreio do potencial de diabetes pode ser realizado de forma eficiente usando um *score* de risco não invasivo combinado, subsequentemente, com uma prova da tolerância à glicose oral (PTGO) naqueles com risco elevado.^{2,14}

Nesse sentido têm sido desenvolvidas várias escalas com o

objetivo de estratificar o risco de vir a desenvolver a doença.^{1,2,12,15} O *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) é uma destas escalas. Foi desenvolvido em 2001 pelo Programa Nacional para a Diabetes Finlandês, tendo por base uma amostra representativa da população finlandesa. Baseia-se em oito questões sobre variáveis claramente relacionadas com o risco de desenvolver diabetes e fornece uma medida da probabilidade de vir a desenvolver diabetes ao longo dos 10 anos seguintes.^{1,2,4,12,16-19} Parece ser um exemplo de um questionário eficaz para uso pelo utente, tendo sido implementado de forma bem-sucedida como um instrumento de rastreio prático para avaliar o risco de diabetes e diagnosticar diabetes previamente não reconhecida em várias populações europeias.^{1,15-21} O preenchimento do inquérito FINDRISC está contemplado no Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Diabetes de 2008 como estratégia de identificação de grupos de risco acrescido de desenvolvimento de diabetes, apesar de ainda não validado para a população portuguesa.^{1,8,22} Quer as sociedades europeias, quer os autores do FINDRISC recomendam que pontuações iguais ou superiores a 15 no inquérito sejam indicação para a realização de exames laboratoriais para o diagnóstico de diabetes.^{17,20,21} Aproveitando as comemorações do Dia Mundial Da Diabetes, o Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) desenvolveu um programa de rastreio desta patologia com base no preenchimento do FINDRISC, com o objetivo de caracterizar um grupo de adultos da área de influência do CHBV quanto ao risco de desenvolver DM tipo 2 nos próximos 10 anos e simultaneamente sensibilizar a população para a necessidade de prevenção da doença.

Métodos

Durante o período da manhã (08:30-12:30) das quatro terças-feiras do mês de novembro de 2014, decorreu nas instalações do CHBV, um programa de rastreio baseado no preenchimento do questionário *Finnish Diabetes Risk Score* após entrevista pessoal e observação direta, pelos vários elementos do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição.

A divulgação foi efetuada internamente no CHBV e também através do jornal distrital de Aveiro, de *outdoor* presente na entrada do hospital e do *website* oficial do Serviço de Endocrinologia. Para além da divulgação promovida pelos elementos do serviço,

foram publicadas no jornal distrital notícias alusivas ao evento no terceiro e quarto dia de rastreio. Foram excluídas pessoas com o diagnóstico de diabetes já estabelecido, grávidas, pessoas acamadas, internadas ou institucionalizadas, com défice motor, doença mental incapacitante ou dificuldades de compreensão da língua portuguesa. O questionário foi igualmente disponibilizado no *website* do serviço (www.endocrinologiadiabetesnutricao-aveiro.com). Os resultados obtidos foram posteriormente disponibilizados à população alvo.

As variáveis em estudo foram a idade, o género e os fatores de risco de DM2 incluídos no FINDRISC (índice de massa corporal, perímetro da cintura, uso de medicamentos anti-hipertensivos, história prévia de alterações do metabolismo da glicose, história familiar de diabetes, consumo de vegetais e fruta e níveis de atividade física) (Fig. 1). O peso e altura foram avaliados nos doentes descalços e com roupas leves. O perímetro da cintura foi medido a meia distância entre a última costela e a crista ilíaca no final de uma expiração suave. Os parâmetros antropométricos foram determinados por enfermeiras treinadas.

O FINDRISC permite uma pontuação máxima de 26 pontos e classifica os indivíduos em níveis de risco: baixo (< 7 pontos); levemente moderado (entre 7 e 11 pontos); moderado (12-14 pontos); alto (15-20 pontos) e muito alto (mais de 20 pontos). Procedeu-se à divisão da amostra entre utentes com pontuação de FINDRISC < 12 e ≥ 12 pontos. Os utentes que apresentavam pon-

tução correspondente a um risco baixo e levemente moderado levaram a informação clínica para o seu médico assistente através de carta (Fig. 2).

Nos utentes com pontuação ≥ 12 (risco moderado a elevado), foi determinada no mesmo dia a hemoglobina glicada (HbA1c) através do sistema portátil DCA2000[®] que utiliza técnicas de imunoensaio. Nos casos em que se obteve um valor de HbA1c $\leq 5,7\%$, esta informação foi encaminhada igualmente para o médico assistente (Fig. 2). Nos casos em que determinação da HbA1c foi superior a 5,7%, foi proposta a execução de exames laboratoriais de confirmação em data subsequente, através da realização de prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose e determinação laboratorial de HbA1c em sangue venoso.

O diagnóstico de DM2 ou HI (ADJ ou TDG) baseou-se nos critérios estabelecidos na Norma da Direcção-Geral da Saúde N^o 002/2011 de 14/01/2011, segundo a qual o diagnóstico de diabetes é com base numa glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou numa glicemia ≥ 200 mg/dL às 2 horas na PTGO com 75 g de glicose ou num valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ no plasma venoso.²³ Uma vez que o diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, os doentes com critérios de diabetes segundo apenas um dos parâmetros, repetiram o doseamento alterado, para confirmação. Nos casos em que os dois parâmetros eram concordantes com o

1. Idade ____ anos

< 45 anos 0 pontos

45 – 54 anos 2 pontos

55 – 64 anos 3 pontos

>64 anos 4 pontos

2. Índice de Massa Corporal ____ Kg/ m

Peso ____ kg; Altura ____ m

< 25 0 pontos

25 – 30 1 ponto

>30 3 pontos

3. Medida da cintura

Homens	Mulheres	
<94 cm	<80 cm 0 pontos
94 – 102 cm	80 – 88 cm 3 pontos
>102 cm	> 88 cm 4 pontos

4. Pratica diariamente actividade física pelo menos 30 minutos, no trabalho ou durante o tempo livre (incluindo actividades da vida diária)?

Sim 0 pontos

Não 2 pontos

5. Com que regularidade come vegetais e/ ou fruta?

Todos os dias 0 pontos

Às vezes 2 pontos

6. Toma regularmente ou já tomou alguma medicação para a hipertensão arterial?

Não 0 pontos

Sim 2 pontos

7. Alguma vez teve açúcar elevado no sangue (ex. num exame de saúde, durante um período de doença ou durante a gravidez)?

Não 0 pontos

Sim 2 pontos

8. Tem algum membro da família próxima ou outros familiares a quem foi diagnosticado diabetes (tipo 1 ou tipo 2)?

Não 0 pontos

Sim: avós, tios ou primos 1.º grau 3 pontos

Sim: pais, irmãos ou filhos 5 pontos

Pontuação total: ____ pontos

Estratificação do risco:

Pontuação total	Risco calculado de vir a ter diabetes tipo 2 dentro de 10 anos
< 7	Baixo: 1 em 100
7 – 11	Discretamente elevado: 1 em 25
12 - 14	Moderado: 1 em 6
15 – 20	Alto: 1 em 3
>20	Muito Alto: 1 em 2

Figura 1. Questionário FINDRISC (tradução publicada no Programa de Prevenção e Controlo da Diabetes). Adaptado de Martin E, et al. FINDRISK questionnaire combined with HbA1c testing as a potential screening strategy for undiagnosed diabetes in a healthy population. *Horm Metab Res.* 2011; 43:782-7.⁹

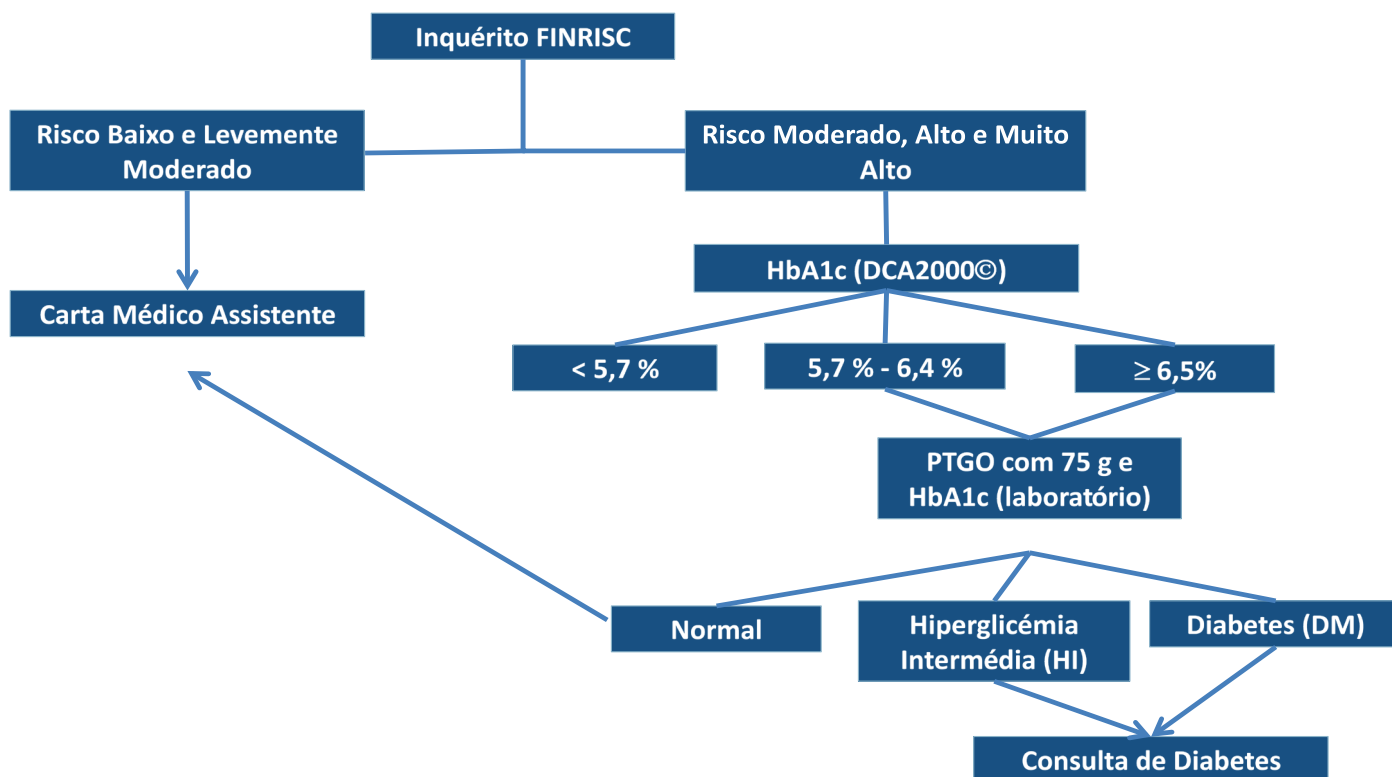


Figura 2. Desenho do rastreio de diabetes tipo 2 elaborado pelo serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do CHBV.

diagnóstico de diabetes, este foi estabelecido.

O diagnóstico da HI baseou-se no doseamento de glicemia de jejum ≥ 110 e < 126 mg/dL (AGJ) ou de glicemia às 2 horas na PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dL.

Quando estabelecido diagnóstico de HI ou DM2, os utentes foram encaminhados para a consulta de Diabetes do serviço.

A análise estatística dos dados recolhidos neste rastreio foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®). Nas variáveis quantitativas foi determinada a média como medida de tendência central, com referência ao valor mínimo e máximo, e o desvio padrão, como medida de dispersão. Nas variáveis qualitativas foram calculadas frequências absolutas e relativas.

Foi usado o teste t de *student* para comparação de médias e o teste de qui-quadrado ou o teste de Fisher para a comparação de proporções. Em todos os casos o nível de significância adotado foi de 0,05.

Resultados

Compareceram ao rastreio 82 utentes, 19 no primeiro dia (4/11/2014), 9 no segundo (11/11/2014), 29 utentes no terceiro dia (18/11/2014) e 24 no último dia do programa (25/11/2014). Sessenta e um participantes eram do sexo feminino (74,4%). Vinte e sete participantes tinham menos de 45 anos (33,0%), e quarenta e dois (51,2%) apresentavam idade igual ou superior a 55 anos.

O índice de massa corporal (IMC) médio determinado foi de $28,7$ kg/m² (mínimo: $19,9$ kg/m²; máximo: $42,6$ kg/m²), sendo superior nos homens ($29,1$ kg/m²) em comparação com as mulheres ($28,6$ kg/m²). Menos de um terço da amostra era normoponderal, 70,7% dos utentes ($n = 58$), apresentava excesso de peso ou obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²) e 40,2% dos utentes ($n = 33$) obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) (Tabela 1).

Relativamente ao perímetro da cintura, no sexo masculino verificou-se que a distribuição pelas várias categorias de risco era semelhante, ao passo que no sexo feminino, 75,8% das participantes ($n = 47$) apresentavam valores de perímetro abdominal definidores de obesidade central, com 50,8% ($n = 31$) a apresentarem a categoria de risco máxima (perímetro da cintura > 88 cm) (Tabela 1).

Em relação aos estilos de vida adotados, 70 participantes (85,4%), referiram dispor de pelo menos 30 minutos de atividade física diária no trabalho ou durante o tempo livre (incluindo atividades da vida diária). Setenta e dois participantes (87,8%) mencionava consumo diário de vegetais e/ou fruta.

Quanto às comorbilidades, 64,6% da população avaliada negava o consumo atual ou prévio de anti-hipertensivos e 63,2% negava história pessoal de glicemia capilar ou plasmática elevada. No entanto, em 22 utentes (26,8% da amostra) já tinha sido previamente identificado episódio de hiperglicemia (Tabela 1).

Trinta e dois participantes (37,8%) não tinham familiares com diabetes. Dos 50 utentes com história familiar identificável, a 62,0% apresentava a patologia em familiares próximos (Tabela 1).

A média da pontuação total obtida no questionário FINRISC foi de 11,4 pontos (mínimo: 2; máximo: 23 pontos). Esta foi superior nos homens (média: 12; mínimo: 2; máximo: 18 pontos) em relação as mulheres (média: 11,1; mínimo: 3; máximo: 23 pontos). Quarenta participantes (30 mulheres e 10 homens) apresentavam risco moderado ou superior (risco moderado: 19,5%; risco alto: 25,6%; risco muito alto: 3,7%), tendo realizado determinação de A1c no DCA2000® (Tabela 1).

A HbA1c média obtida por DCA2000® foi $5,7\% \pm 0,36$ (4,8 - 6,4). Foi proposta realização de PTGO e determinação de HbA1C laboratorial a 25 participantes, mas apenas 16 completaram os exames laboratoriais propostos. Foi diagnosticada hiperglicemia intermédia em 11,0% dos participantes ($n = 9$), 7 do sexo feminino, 2 do sexo masculino, e diabetes em 2,4% dos participantes

Tabela 1. Caracterização dos participantes quanto às variáveis avaliadas no FINDRISC, de acordo com o sexo

	Sexo feminino		Sexo masculino		Total n
	n	%	n	%	
Número de participantes	61	74,4	21	25,6	82
Idade (anos)					
< 45	23	28,0	4	4,9	27
45 – 54	9	11,0	4	4,9	13
55 – 64	17	20,7	4	4,9	21
> 64	12	14,6	9	11,0	21
IMC (kg/m²)					
< 25	21	25,6	3	3,7	24
25 – 30	16	19,5	9	11,0	25
> 30	24	29,3	9	11,0	33
Perímetro da cintura					
< 94 cm sexo M; < 80 cm sexo F	14	23,0	7	33,3	21
94-102 cm sexo M; 80-88 cm sexo F	16	26,2	6	28,6	22
> 102 cm sexo M; > 88 cm sexo F	31	50,8	8	38,1	39
Atividade Física regular					
Não	11	13,4	1	1,2	12
Sim	50	61,0	20	24,4	70
Consumo vegetais e frutas					
Às vezes	8	9,8	2	2,4	10
Todos os dias	53	64,6	19	23,2	72
Consumo prévio ou atual de anti hipertensores					
Não	43	52,4	10	12,2	53
Sim	18	22,0	11	13,4	29
História prévia de hiperglicemia					
Não	45	54,9	15	18,3	60
Sim	16	19,5	6	7,3	22
História familiar de diabetes					
Não	24	29,3	8	9,8	32
Sim, avós, tios ou primos	15	18,3	4	4,9	19
Sim, pais, irmãos ou filhos	22	26,8	9	11,0	31

(n = 2), ambos do sexo masculino com mais de 64 anos. A pontuação média obtida no questionário FINDRISC foi de 16,9 pontos para os utentes com diabetes ou hiperglicemia intermédia. Todos os casos de diabetes apresentavam um risco elevado no inquérito, mas 22,2% dos casos com o diagnóstico final de hiperglicemia intermédia apresentavam um risco apenas moderado.

Do total de participantes a quem foi diagnosticada alteração do metabolismo da glicose (HI ou DM), 88,8% (n = 10) apresentava IMC > 25 kg/m² e 81,8% (n = 9) apresentava história pessoal de hipertensão arterial (HTA). Dos participantes com HI ou DM, 63,6% (n = 7) tinham história prévia de hiperglicemia e perímetro abdominal definidor de obesidade central. Um dos casos de diabetes e 77,8% (n = 7) dos casos de HI apresentavam história familiar de diabetes.

O preenchimento do inquérito *online* foi efetuado corretamente por cinco participantes, quatro do sexo feminino e um do sexo masculino. Quatro participantes apresentaram risco baixo ou ligeiro e uma participante do sexo feminino, risco muito elevado. O Serviço respondeu via correio eletrónico, com o resultado e a

abordagem adequada a cada caso.

Estes casos não foram incluídos na análise anterior, uma vez que não realizaram qualquer análise, mesmo quando indicada.

Discussão

Tal como é destacado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, a prevalência atual da diabetes em Portugal justifica a necessidade imperiosa de se desenvolverem políticas nacionais para a prevenção, tratamento e controlo da doença. Tais estratégias englobam a prevenção da diabetes através da redução dos fatores de risco conhecidos,⁸ e a identificação de grupos de risco acrescido de desenvolvimento de diabetes, através de questionários aplicados pelos profissionais de saúde.⁸ Existe uma evidência crescente que tanto a prevenção primária de diabetes, baseada no seu diagnóstico precoce,^{1-3,6} como a adoção de medidas terapêuticas para melhorar o controlo glicémico depois de instalada a doença, permitem obter reduções importantes na incidência, complicações e comorbilidades desta patologia.^{12,15-17,20,24,25}

O rastreio desenvolvido no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do CHBV combinou a colheita de dados através do preenchimento do FINDRISC com o recurso a determinação de determinações bioquímicas para os casos selecionados de maior risco. O número de participantes do sexo feminino foi quase o triplo do número de utentes do sexo masculino, achado já verificado por outros autores.²⁵ A percentagem de doentes com alterações do metabolismo da glicose era superior no sexo masculino (19% vs 6,6%), o que vai de encontro à maior prevalência descrita da doença em homens.¹¹ A maior adesão de utentes do sexo feminino ao rastreio poderá traduzir uma maior sensibilização das mulheres para a patologia e suas complicações.²⁵ A grande maioria dos participantes tinha idade superior a 55 anos e história familiar de diabetes. Dos fatores de risco modificáveis contemplados no FINDRISC destaca-se a elevada prevalência de excesso de peso (30,5%) e obesidade (40,2%) assim como de obesidade do tipo central (47,6%), o que se revela preocupante. A obesidade já foi considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da diabetes.¹³ A OMS estima que em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos com idade igual ou superior a 18 anos (cerca de 39% da população dentro desta faixa etária) apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 600 milhões eram já obesos (13% da população).²⁶ Vários estudos indicam que o perímetro da cintura, avaliado no FINDRISC, reflete a gordura visceral (abdominal) e pode ser um indicador superior do risco de desenvolvimento da diabetes tipo 2 que o IMC por si só.¹³

A colheita de dados a partir de um inquérito é mais aceitável em termos de custo do que métodos de rastreio envolvendo doseamentos bioquímicos que são invasivos e implicam um gasto superior.^{2-4,6} No entanto, obriga a despendar algum tempo no seu preenchimento e na avaliação dos resultados. A viabilidade da implementação de qualquer modelo de rastreio também depende da disponibilidade e integridade da informação relativa aos fatores de risco investigados. É necessário ter presente que está sujeito a viés, uma vez que depende da resposta do utente. Podem igualmente criar uma sensação de ansiedade ou uma tranquilidade excessiva e inadequada. O uso de avaliações bioquímicas, por outro lado, permite melhorar a *performance* dos modelos de rastreio que se baseiam em medidas não invasivas.^{2,10} O desenvolvimento de estratégias mistas combinando o preenchimento de questionários seguido de testes sanguíneos já foi usado como forma de rastreio por outros autores.^{15,24} A seleção do questionário a aplicar depende das condições de aplicabilidade locais.²⁴ Quanto aos doseamentos laboratoriais, o método mais frequentemente usado para detetar indivíduos com alterações metabolismo de glicose é o doseamento de glicémia em jejum.²⁴ No entanto, a glicémia de jejum está sujeita a uma grande variação e fornece apenas informação sobre o estado glicémico daquele momento,³ para além de não permitir a deteção de casos de TDG.²⁴ Apesar do método usado no DCA2000® para a determinação de HbA1c ser um dos métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), o seu uso para diagnóstico de diabetes não é recomendado pelas organizações internacionais.²⁷ Assim, a estratégia adotada baseou-se na confirmação dos resultados através de doseamentos laboratoriais. Uma vez que a correlação entre HbA1c e os níveis de glicémia em jejum é imperfeita,^{4,10,24,27} os autores do rastreio propuseram aos utentes não só a determinação laboratorial de HbA1c, mas também a realização de PTGO com 75 g de glicose de forma a aumentar a sensibilidade para a identificação de utentes com diabetes ou hiperglicémia intermédia. Como limitação do rastreio, é de referir que não foram excluídos doentes com condições patológicas suscetíveis de alterarem ou interferirem

com o doseamento de HbA1c (usado como método de diagnóstico), como a doença renal crónica, doença hepática crónica ou alterações sanguíneas como anemias graves. Por outro lado, não foi oferecida aos utentes com pontuação no FINDRISC inferior a 12, a possibilidade de determinação de A1c no DCA2000® ou de realização de exames laboratoriais.

Conclusão

Em conclusão, as ações de rastreio da diabetes são uma prática importante no controlo da doença particularmente quando são divulgadas pela comunicação social. Os meios tradicionais envolvendo a determinação da glicemia capilar, a avaliação isolada do peso e de outros parâmetros antropométricos, têm demonstrado ser pouco discriminatórios em relação ao risco da doença. A utilização do FINDRISC permite selecionar os participantes com maior risco desenvolver a doença. Esta abordagem mostrou ser custo-efetiva permitindo uma intervenção atempada na evolução da 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 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.

Ethical Disclosures

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

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

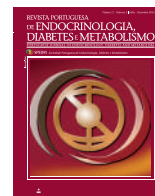
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

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).

Referências

1. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92:46-52.
2. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk Assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev.* 2011;33:46-62.
3. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score - a practical tool to

- predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725–31.
4. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consensus on the detection and management of prediabetes. Consensus and Clinical Guidelines Working Group of the Spanish Diabetes Society. *Endocrinol Nutr* 2015;62:e23–e36.
 5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes, mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (suppl.1):S81-90.
 6. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2005;2:67–72.
 7. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38 [accedido em 01 de Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
 8. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Diabetes. 2008. [accedido em 01 de Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/ms/7/paginaRegisto.aspx?back=1&id=16474>
 9. Martin E, Ruf E, Landgraf R, Hauner H, Weinauer F, Martin S. FINDRISK questionnaire combined with HbA1c testing as a potential screening strategy for undiagnosed diabetes in a healthy population. *Horm Metab Res*. 2011;43:782-7.
 10. Waugh NR, Shyangdan D, Taylor-Phillips S, Suri G, Hall B. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-90.
 11. Diabetes: Factos e Números 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2014 – Sociedade Portuguesa de Diabetologia [accedido em 01 de Junho de 2015]. Disponível em: http://spd.pt/images/ond_2014.pdf
 12. Valente T, Azevedo L. Estudo RADAR – Risco Aumentado de Diabetes em Amarante. *Rev Port Med Geral Fam*.2012;28:18-24.
 13. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. IDF: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diab Med*. 2007;24:451–63.
 14. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of The European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34:3035–87.
 15. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes in the Isfahan diabetes prevention study. *Diabetes Res Clin Prat* 2013;102:202-9.
 16. Alssema M, Vistisen D, Heymans MW, Nijpels G, Glümer C, Zimmet PZ, et al. The evaluation of screening and early detection strategies for type 2 diabetes and impaired glucose tolerance (DETECT-2) update of the Finnish diabetes risk score for prediction of incident type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1004–1012
 17. Ku G, Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines. *Prim Care Diab*. 2013; 7:249-59.
 18. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2013;10:283-92.
 19. Schwarz P, Li J, Reimann M, Schutte A, Bergmann A, Hanefeld M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance and progression towards type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:920–92.
 20. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic N, Greaves C, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(suppl.1):S3-S36.
 21. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, et al. Take action to prevent diabetes – the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res* 2010;42(suppl.1):S37–55.
 22. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Programa Nacional de prevenção e controlo da diabetes. Lisboa: DGS, 2008.
 23. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção-Geral da Saúde Nº 002/2011 de 14/01/2011. Lisboa: DGS; 2011.
 24. Hellgren M, Daka B, Jansson P, Lindblad U. Primary care screening for individuals with impaired glucose metabolism with focus on impaired glucose tolerance. *Prim Care Diab*. 2014;9:261-6.
 25. Costa B, Barrio F, Pinol J, Cabré J, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*. 2013;11:45.
 26. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet Nº311 [accedido em 01 de Junho de 2015] Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>.
 27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33:97-111.



Caso Clínico

Severe Dilated Cardiomyopathy as the First Manifestation of Hypothyroidism: Case Report



Catarina Ruivo^a, Fernando Montenegro Sá^a, Joana Correia^a, Alexandre Antunes^a, João Morais^a

^a Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 23 de fevereiro de 2016

Aceite a 30 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Keywords:

Cardiomyopathy, Dilated

Heart Failure

Hypothyroidism

Palavras-chave:

Miocardíopatia Dilatada

Hipotiroidismo

Insuficiência Cardíaca

A B S T R A C T

A detailed clinical case of hypothyroidism-induced, reversible dilated cardiomyopathy is presented. A 31-year-old man was admitted with severely decompensated heart failure. At initial assessment, his condition was categorized as New York Heart Association (NYHA) functional class IV and the transthoracic echocardiography estimated 22% left ventricular ejection fraction. Blood tests revealed undetectable thyroid hormone levels as well as elevation of thyroid stimulating hormone, supporting the diagnosis of hypothyroidism. Both anti-thyroglobulin and anti-microsomal antibodies were positive. After one year treatment with L-thyroxin, clinical condition improved to a NYHA class I and transthoracic echocardiography showed left ventricular ejection fraction improvement up to 47%. The case report presents an unequivocal diagnosis of dilated cardiomyopathy secondary to hypothyroidism. Although rarely a cause of that cardiac disorder, thyroid function should systematically be accessed in all patients with a so far unclear etiology.

Miocardíopatia Dilatada Severa como Primeira Manifestação de Hipotiroidismo: Caso Clínico

R E S U M O

Apresenta-se um Caso Clínico de miocardíopatia dilatada (MCD) reversível, secundária a hipotiroidismo.

Doente do sexo masculino, 31 anos, admitido num Serviço de Cardiologia por MCD severa. Na avaliação inicial apresentava-se com quadro clínico de insuficiência cardíaca, classe funcional IV de New York Heart Association (NYHA), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 22%, calculada por ecocardiograma transtorácico (ETT). A presença de níveis séricos das hormonas tiroideas indetectáveis e de hormona estimulante da tireoide elevada conduziram ao diagnóstico de hipotiroidismo primário. Os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microsossomais revelaram-se positivos. Um ano após tratamento com levotiroxina, o doente apresenta-se em classe I de NYHA e com FEVE de 47% no ETT.

O quadro clínico descrito é inequívoco quanto ao diagnóstico de MCD, cuja descompensação clínica é secundária ao hipotiroidismo. Apesar de raramente ser uma manifestação inicial do hipotiroidismo, a função tiroideia deve ser sistematicamente avaliada em doentes com MCD.

Introduction

Dilated cardiomyopathy (DCM), the most common form of cardiomyopathy, is a heart muscle disorder defined by the presence of a dilated and poorly functioning left ventricle in the absence of abnormal loading conditions or extensive coronary artery disease (CAD). Patients with this condition generally have a poor prognosis due to a progressive and irreversible myocardial dysfunction. Nevertheless, with a detailed clinical history and a

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: catinaruivo10@gmail.com (Catarina Ferreira Ruivo)

Serviço de Cardiologia

Centro Hospitalar de Leiria

Rua das Olhalvas

2410-197 Leiria

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.007>

1646-3439/© 2017 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/>).

careful study, some rare treatable etiologies may be found such as endocrine disturbances.¹ The thyroid gland is embryological and physiological related to the heart.² Thyroid disorders, particularly hypothyroidism, have well established effects on the cardiovascular system,³ although DCM seldom is the first manifestation.

We report a clinical case of reversible hypothyroidism-induced DCM. The long-term follow-up (1 year) and excellent echocardiographic documentation during follow-up represents an important contribution to clinical research of DCM's etiology.

Case Description

This case concerns a 31-year-old male with irrelevant personal or familiar past medical history, who presents to the emergency department with a progressive two week-long dyspnea, orthopnea and fatigue. He had also a progressive worsening of bilateral lower extremity edema over the last two months. At clinical examination the patient showed pale and dry skin with infiltrated edema, mainly of both lower limbs, a normal blood pressure (120/80 mmHg) and tachycardia (120 beats/min). His body mass index (BMI) was normal (BMI: 21.5 kg/m²; height: 170 cm; weight: 62 kg), no murmur heard at cardiac auscultation, and pulmonary auscultation showed reduced breathing sounds on both lung bases. Room air arterial oxygen saturation was 95%. Chest radiography showed an increased cardiothoracic index (0.64), indicating cardiomegaly, and signs of mild perihilar congestion (Fig. 1). The initial EKG showed normal sinus rhythm with low voltage of limb leads, intraventricular conduction delay and non-specific ST-segment and T-wave changes (Fig. 2). Blood tests revealed normal platelets and white blood cell count, normocytic, normochromic anemia [hemoglobin: 10.1g/dL; reference range (RR): 13.0–17.7g/d], elevated serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) – 590 pg/mL (RR: < 100 pg/mL), slightly elevated serum creatinine kinase (260 U/L; RR: 10–171 U/L) and normal troponin I, normal renal function, mild elevated aspartate transaminase (47 U/L; RR: 15–50 U/L) and normal serum electrolytes, including sodium, potassium, magnesium and ionized calcium. Lipid profile showed total cholesterol of 259 mg/dL (RR: < 190 mg/dL), high-density lipoprotein cholesterol 44 mg/dL (RR: 40–60 mg/dL), low-density lipoprotein cholesterol 196 mg/dL (RR:

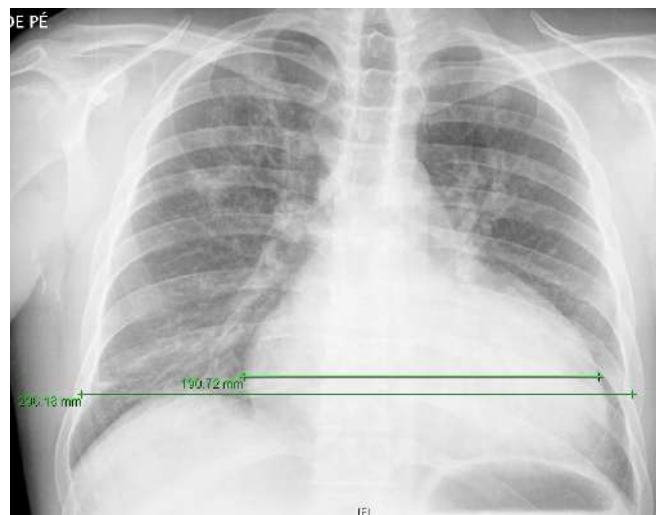


Figure 1. Initial chest X-ray. A posteroanterior chest X-ray view shows cardiomegaly, with a cardiothoracic ratio of 0.64 and mild perihilar congestion.



Figure 2. The 12-lead electrocardiography findings: normal sinus rhythm with low voltage of limb leads, intraventricular conduction delay and non-specific ST-segment and T-wave changes.




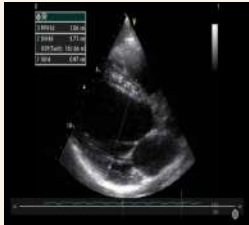






< 100 mg/dL) and triglyceride 110 mg/dL (RR: < 150 mg/dL). Bedside focused transthoracic echocardiography (TTE) revealed a severe dilated left ventricular cavity with an end-diastolic diameter of 71 mm and end-systolic of 64 mm, with severe systolic dysfunction (estimated LVEF: 22%), hypocontractility and circumferential mild pericardial effusion.

Patient was admitted to the cardiology department in order to be clinically compensated and also to perform additional diagnostic tests aiming to identify potentially treatable causes. Virus serologies (Epstein-Barr, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus -HIV and hepatitis B and C virus - HBV and HCV) were negative and thus viral etiology was excluded. Given the suspicion of hemochromatosis iron metabolism was assessed: ferritin was significantly elevated (1380 ng/mL; RR: 23.9–336.2 ng/mL), with normal serum iron and transferrin saturation [12.0 μmol/L (RR: 11.6–31.3 μmol/L) and 14.6% (RR: 10.6–69.2%), respectively]; liver ultrasound imaging evidenced hepatomegaly with increased density; nevertheless genetic study was negative to hemochromatosis (heterozygous for H63D). Thyroid function test showed elevated serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH: 86.22 μIU/mL; RR: 0.34–5.6 μIU/mL), decreased serum levels of free T3 (2.9 pmol/L; RR: 3.8–6.0 pmol/L) and undetectable serum levels of free T4 (0.0 pmol/L; RR: 7.9–14.4 pmol/L). Thyroid echography showed an atrophic gland, with hypoechogenic parenchyma and a small nodule about 12 mm in size. Both antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies were elevated [4136 UI/mL (RR: < 280.0 UI/mL) and 993 UI/mL (RR: < 60.0 UI/mL) respectively]. These findings supported the diagnosis of hypothyroidism and were suggestive of Hashimoto's thyroiditis.

Right after admission, medical treatment according to the European Society of Cardiology (ESC) heart failure guidelines was started, including loop diuretic (furosemide), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (captopril), beta-blocker (carvedilol) and aldosterone antagonist (spironolactone). When the diagnosis of hypothyroidism was achieved, replacement hormonal treatment with L-thyroxin was initiated and titrated up to 100 μg/day. Patient was discharged on maximum tolerated drug doses, with furosemide 40 mg od, carvedilol 6.25 mg bid, ramipril 2.5 mg od, spironolactone 25 mg od, ivabradine 5 mg bid, atorvastatin 40 mg od and L-thyroxin 100 μg od therapy.

Over the following year, thyroid function progressively improved to euthyroidism, along with an improvement on left ventricular function up to an estimated ejection fraction of 47%, on TTE. One year follow-up TTE findings and thyroid function analyses are shown in Table 1. Furthermore, clinical laboratory findings such as anemia, elevated transaminases and creatinine

Table 1. Transthoracic echocardiographic findings with thyroid function levels.

Index	1st	5th	Follow-up period (months)			
			7th	9th	12th	
Hemoglobin (g/dL)	10.1	10.9	12.5	13.3	NA	13.6
FT3 (pmol/L)	2.2	4.1	NA	NA	NA	4.6
FT4 (pmol/L)	Un	7.7	10.6	10.6	NA	12.2
TSH (μ U/mL)	86.22	41.44	9.82	5.91	NA	1.98
		70.1	59.5	57.3	57.3	55.06
LVDd (mm)	71.0					
		57.4	42.5	41.1	39.6	38.2
LVDs (mm)	64.0					
		64.0	42.5	41.1	39.6	38.2
LVSF (%)	9.0%	18.1%	28.5%	30.2%	30.9%	30.6%
LVEF (%)	22.0%	35.0%	NA	NA	NA	47.0%

FT4 - free thyroxine T4; FT3 - free thyroxine T3; TSH - thyroid stimulating hormone; LVDd - diastolic left ventricle dimension; LVDs - systolic left ventricle dimension; LVSF - left ventricle shortening fraction; LVEF - left ventricle ejection fraction; NA - non-available; Un - undetectable

kinase and lipid profile normalized. One year later, patient was in heart failure NYHA class I. Regarding pharmacological treatment furosemide, spironolactone and ivabradine were withdrawn but the patient continued on ramipril, carvedilol and thyroid hormone replacement therapy.

A well-documented follow-up with regular monitoring of pharmacological compliance, periodic TTE and thyroid function blood tests are fundamental for a correct treatment. Month by month, patient recovery to euthyroidism aside with a gradual improvement on LV function. Symptomatic improvement to HF NYHA class I, as well as analytical and echocardiographic improvement over the first month, were the main reasons for a watchful waiting approach. After one-year follow-up with pharmacological therapy with a notable clinical improvement, a reversible DCM was assumed.

Discussion

The current report describes a patient with a typical congestive heart failure (HF) of recent onset. The evidence of a severe dilated left ventricular cavity with LVEF of 22% on TTE was consistent with the diagnosis of DCM. Other diagnosis tools such as cardiac magnetic resonance (CMR) have higher accuracy in the diagnosis of patients with DCM, showing and quantifying functional abnormalities in DCM, assessing ventricular volumes and LVEF and providing morphologic information (detecting myocardial scar, useful to characterize myocardial tissue).⁴ Other than that, CMR has excellent reproducibility so it can be used for serial monitoring of cardiac function. However, widely available

TTE remains the cornerstone in the algorithm for the diagnosis of patients with HF with reduced ejection fraction.⁵ In the current case lack of CMR could be pointed out as a limitation, as TTE was the main tool for the diagnosis and follow-up evaluation of DCM.

In this young patient the absence of major cardiovascular risk factors led to a low probability of ischemic heart disease. Valve disease or congenital heart defects were both easily excluded by the cardiac ultrasound evaluation. Other causes potentially related with transient DCM were excluded or considered unlikely supported on personal and family history, physical examination and blood tests. Thyroid hormone replacement restored thyroid function and normalized lipid profile after one year treatment.

The thyroid's function tests results, thyroid gland ultrasound imaging features and the detection of positive auto-antibodies were consistent with the diagnosis of primary hypothyroidism, and Hashimoto's thyroiditis. In addition, thyroid hormone replacement restored thyroid function and normalized lipid profile after one year treatment. Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune process. Through a destructive mechanism, thyroid antibodies lead to gradual depletion of stored thyroid hormones and hypothyroidism.⁶

Thyroid gland functional disorders are relatively common in HF patients and thyroid function is highly recommended in order to detect reversible/treatable causes of HF, monitor treatment and establish a prognosis.⁵ Through genomic and non-genomic mechanisms, biologically active thyroid hormones increase inotropism and chronotropism, decreases systemic vascular resistance and increases cardiac output.^{2,3} The microcirculation

of the myocardium also seems to be affected.⁷ Hyper and hypothyroidism can both produce changes in the heart and cardiovascular system.^{2,3} In hypothyroidism, cardiac output may be reduced from 30% to 50%.⁸ Nevertheless, congestive HF is rare due to a reduction in metabolic demands for peripheral oxygen delivery.³ However, some cases of DCM have been described with regression of HF manifestations and reversal of dilated pattern after replacement hormonal treatment and correction of thyroid function. In fact, ESC guidelines mention hypothyroidism as a precipitant cause of acute HF.⁵ In this case the treatment of thyroid abnormality with L-thyroxin was determinant for HF management and improvement in cardiac systolic function.⁹

Although ESC guidelines do not mention therapy indications after patient recovery/improvement, furosemide, spironolactone and ivabradine were all discontinued after one-year follow-up. At that time, patient was in NYHA class I, LVEF was 47.0% on TTE and thyroid function normalized. ACE inhibitors and beta-blockers were maintained, as the patient still showed evidence of slight impairment of ventricular systolic function.

In conclusion, DCM is frequently of unknown etiology and marked by progressive LV dysfunction and irreversible poor outcome. Hypothyroidism may be a cause of DCM decompensation, and hence hormonal replacement treatment with L-thyroxin improves the prognosis. This case highlights the importance of thyroid function tests in the first assessment of DCM.

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).

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.

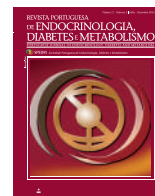
References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron F, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270–6.
2. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2015. p. 1798-803.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501–9.
4. Silva Marques J, Pinto FJ. Clinical use of multimodality imaging in the assessment of dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2015;101:565-72.
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.
6. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-55
7. Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low Thyroid Function Leads to Cardiac Atrophy With Chamber Dilatation, Impaired Myocardial Blood Flow, Loss of Arterioles, and Severe Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2005;112:3122-130.
8. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116:1725-35.
9. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12:287–93.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Rabdomiólise como uma Manifestação Rara de Hipotiroidismo: A Propósito de Dois Casos Clínicos



Ana Catarina Duarte^a, Catarina Valadão^b, José Nuno Raposo^b

^aServiço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^bServiço de Medicina Interna, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de agosto de 2016

Aceite a 01 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Hipotiroidismo/complicações
Rabdomiólise

R E S U M O

O hipotiroidismo está associado a um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam de acordo com a idade do diagnóstico, a duração e a magnitude do défice de hormona tiroideia. O envolvimento muscular é comum nos doentes com hipotiroidismo, sendo, no entanto, os casos de rabdomiólise relativamente raros.

Neste artigo são apresentados dois casos clínicos com o diagnóstico de novo de hipotiroidismo, em que a presença de rabdomiólise constituiu uma importante pista diagnóstica. O primeiro doente, obeso (com início recente de atividade física moderada), foi internado por crise hipertensiva de difícil controlo, associada a queixas de cansaço importantes. Analiticamente apresentava elevação das enzimas musculares, com lesão renal aguda associada e dislipidémia mista. O estudo das causas de hipertensão arterial secundária, em doente com enzimas musculares persistentemente elevadas, conduziu ao diagnóstico de hipotiroidismo. O segundo doente, com antecedentes de dislipidémia, medicado com estatina, foi observado por edema bilateral e simétrico da face, membros superiores e inferiores (de predomínio distal), associado a mialgias e intolerância para esforços de pequena intensidade. Apresentava ainda aumento de peso, rouquidão e roncopatia. Analiticamente destacava-se rabdomiólise com provável lesão renal aguda, tendo sido colocada a hipótese diagnóstica de hipotiroidismo, que se confirmou após avaliação analítica. Ambos os doentes foram medicados com levotiroxina, tendo-se verificado normalização das enzimas musculares e progressiva melhoria da creatinémia.

A apresentação destes dois casos mostra a diversidade de sinais e sintomas possíveis nos doentes com hipotiroidismo, e que uma avaliação da função tiroideia deverá ser preconizada em doentes com queixas de mialgias e cansaço importantes, após exclusão de outras etiologias, nomeadamente cardiorrespiratórias.

Rhabdomyolysis as a Rare Clinical Manifestation of Hypothyroidism: About Two Clinical Cases

A B S T R A C T

Hypothyroidism is associated with a wide spectrum of clinical manifestations, which vary in relation to the magnitude of the thyroid hormone deficiency and acuteness of its development.

Muscle involvement is common, although rhabdomyolysis is relatively rare.

In this article we will present two clinical cases with newly diagnosed hypothyroidism, in which rhabdomyolysis was an important clue to diagnosis. The first patient, obese (with recent onset of physical activity), was admitted due to hypertensive crisis, associated with fatigue. Laboratory tests showed elevation of muscle enzymes with acute renal injury and dyslipidemia. Evaluation of secondary

Keywords:

Hypothyroidism/complications
Rhabdomyolysis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: catarinaduarte89@gmail.com (Ana Catarina Duarte)

Serviço de Reumatologia

Hospital Garcia de Orta

2801-951 Almada

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.029>

1646-3439/© 2017 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/>).

hypertension in a patient with persistent high muscle enzymes led to the diagnosis of hypothyroidism. The second patient, with previous diagnosis of dyslipidemia (under statins), was admitted due to bilateral and symmetric facial oedema, with extension to upper and lower limbs (predominantly distal). He also complained of myalgia, fatigue, weight gain, hoarseness and snoring. Laboratory tests showed rhabdomyolysis with acute renal injury. Hypothyroidism was placed as a possible diagnosis, which was later confirmed in laboratory evaluation. Both patients were treated with levothyroxine, with subsequent normalization of muscle enzymes and progressive improvement of serum creatinine. The presentation of these two cases shows the diversity of signs and symptoms present in hypothyroidism. Besides, in case of myalgia and disabling fatigue, thyroid function assessment must be done, after exclusion of other etiologies.

Introdução

O hipotiroidismo resulta do défice de hormona tiroideia e está associado a um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam de acordo com a idade do diagnóstico, a duração e a magnitude do défice de hormona tiroideia.

O envolvimento muscular é comum nos doentes com hipotiroidismo, sendo tanto mais grave quanto maior o défice de hormona tiroideia e/ou mais longo o período em que o doente permaneça sem diagnóstico/terapêutica. Na maioria dos casos o envolvimento muscular traduz-se por fadiga ou mialgias, com elevação das enzimas musculares, sendo os casos de rabdomiólise relativamente raros.^{1,2} A instituição de terapêutica de substituição tiroideia conduz a uma progressiva normalização das alterações laboratoriais e resolução do quadro clínico subjacente.^{1,2}

Os autores apresentam dois casos de hipotiroidismo de novo, procurando dar ênfase à rabdomiólise como possível manifestação inicial, mas também expondo a complexidade de sinais e sintomas que podem surgir em doentes com hipotiroidismo.

Casos Clínicos

Caso Clínico 1

O primeiro caso clínico diz respeito a um homem de 49 anos, obeso (IMC 35,5 kg/m²), sem outros antecedentes pessoais relevantes e sem terapêutica de ambulatório. O doente foi referenciado ao Serviço de Urgência por crise hipertensiva de difícil controlo, sem cefaleias, zumbidos ou alterações visuais associadas. Referia ainda obstipação frequente e cansaço fácil para esforços de moderada intensidade nos últimos 2 meses, com agravamento progressivo, embora tivesse iniciado três semanas antes caminhadas regulares, a última 2 dias antes da observação hospitalar com 2 horas de duração e fraca hidratação. À admissão, apresentava-se vigoil, com discurso lentificado, pressão arterial (PA) 178-125 mmHg, sem outras alterações. Analiticamente, creatinina 1,4 mg/dL, troponina T 26 ng/L, CK 7015 UI/L e LDH 1658 UI/L. Eletrocardiograma com traçado em ritmo sinusal, frequência cardíaca

ca 90 bpm, com desvio esquerdo do eixo e inversão da onda T em V5-6. Foi internado com as hipóteses de diagnóstico de crise hipertensiva em doente com provável hipertensão arterial (HTA) não medicada e lesão renal aguda em contexto de rabdomiólise. Durante o internamento, apesar de hidratação vigorosa e de progressiva introdução de fármacos hipotensores, o doente manteve valores de PA elevada, sem normalização das enzimas musculares e da creatinemia (apesar de ecografia renal sem alterações). Além disso apresentou perfil lipídico compatível com dislipidemia mista e, no ecocardiograma, sinais de hipertrofia ligeira a moderada das paredes do ventrículo esquerdo, com função sistólica global no limite inferior da normalidade; derrame pericárdico ligeiro a moderado. Deste modo, foi colocada a hipótese de se tratar de um caso de HTA secundária a hipotiroidismo, com rabdomiólise associada a esta entidade e agravada pela prática desportiva, que se veio a confirmar analiticamente (T4 livre < 0,24 ng/dL, T4 total 0,9 ug/dL, T3 livre < 0,97 pg/mL, T3 total < 20 ng/dL, TSH 326 mU/L). Como estudo complementar realizou ainda ecografia tiroideia que revelou heterogeneidade difusa e características grosseiramente nodulares da glândula; doseamento de anticorpos anti peroxidase e anti tiroglobulina aumentados.

Caso Clínico 2

O segundo caso clínico é referente a um homem de 49 anos, com antecedentes de dislipidemia medicado com sinvastatina, na mesma dose há cerca de um ano. O doente foi observado no Serviço de Urgência por edema bilateral e simétrico da face, membros superiores e inferiores (predomínio distal), associado a mialgias, câibras e intolerância para esforços de pequena intensidade, com agravamento progressivo ao longo das últimas 6 semanas. Referia ainda aumento do apetite com ganho ponderal, roncopatia e rouquidão. Objetivamente, IMC 24,9 kg/m²; discreta xerose cutânea, com edema generalizado, embora mais notório ao nível dos membros inferiores, incluindo edema peri-orbitário, rarefação pilosa no terço inferior dos membros inferiores; sem outras alterações. As análises evidenciaram CK 3551 UI/L, creatinina 1,9 mg/dL, LDH 603 UI/L; avaliação sumária de urina sem evidência de

Tabela 1. Evolução dos parâmetros laboratoriais do 1º doente, de acordo com o ajuste da dose de levotiroxina

Data das análises	06 Out/15	08 Out/15	15 Out/15	11 Nov/15	14 Jan/16	22 Mar/16
	Admissão	D3 internamento (após hidratação vigorosa)	D10 internamento Início levotiroxina 25 mcg	Sob levotiroxina 50 mcg há 2 semanas	Sob levotiroxina 100 mcg há 2 meses	Sob levotiroxina 150 mcg há 2 meses
CK (UI/L)	7015	5393	2733	540	166	173
LDH (UI/L)	1658	1028	-	-	-	-
Creatinina (mg/dL)	1,4	1,3	1,1	1,6	1,3	1,1
Colesterol total (mg/dL)	-	436	-	178	176	201
TSH (mU/L)	-	-	326	38,16	12,77	1,03

Tabela 2. Evolução dos parâmetros laboratoriais do 2º doente, de acordo com o ajuste da dose de levotiroxina

Data das análises	04 Jun/16	05 Jun/16	09 Jun/16	23 Jun/16	28 Jul/16
	Admissão	D2 internamento (suspensa estatina) Início levotiroxina 25 mcg	Sob levotiroxina 50 mcg há 3 dias	Sob levotiroxina 100 mcg há 2 semanas	Sob levotiroxina 125 mcg há 1 mês
CK (UI/L)	3551	2544	-	591	-
LDH (UI/L)	603	610	-	433	-
Creatinina (mg/dL)	1,9	1,8	1,4	1,3	1,1
Colesterol total (mg/dL)	-	300	262	258	219
TSH (mU/L)	-	757,4	446,6	337,5	4,36

proteinúria. Tendo em conta as queixas do doente, as alterações encontradas ao exame objetivo e a avaliação analítica, foi colocada a hipótese diagnóstica de hipotireoidismo, com rabdomiólise associada, que se confirmou analiticamente (T4 livre < 0,24 ng/dL, T4 total < 0,4 ug/dL, T3 livre < 0,97 pg/mL, T3 total < 20 ng/dL, TSH 757,4 mU/L). Durante o internamento realizou ainda ecocardiograma que mostrou ligeiro compromisso da função sistólica do ventrículo esquerdo, com derrame pericárdico ligeiro (sem compromisso hemodinâmico) e analiticamente apresentou anticorpos anti peroxidase aumentados e anti-tiroglobulina muito aumentados.

Ambos os doentes foram medicados com levotiroxina, com titulação da dose, tendo-se verificado melhoria clínica e analítica progressivas, com tendência para normalização das alterações laboratoriais (Tabelas 1 e 2).

Discussão

O diagnóstico de hipotireoidismo é confirmado através da avaliação laboratorial da função tiroideia. Contudo, existe um vasto leque de sinais e sintomas que pode aumentar o grau de suspeição clínica.

Do ponto de vista fisiopatológico, os doentes com hipotireoidismo apresentam uma diminuição da taxa de metabolismo, conduzindo a fadiga, intolerância ao frio, lentificação psico-motora com hiporeflexia, ganho ponderal, bradicardia e obstipação.³ Além disso, verifica-se uma diminuição do turnover proteico e glucídico, com redução da lipólise e conseqüente dislipidemia.³ Por outro lado, ocorre um aumento da deposição de glicosaminoglicanos no interstício de vários órgãos, conduzindo a enfraquecimento do cabelo, rouquidão, macroglossia com roncopatia e em casos mais graves mixedema.^{1,3} A nível muscular constata-se ainda um aumento das fibras de contração lenta, com uma redução da capacidade oxidativa mitocondrial e conseqüente intolerância ao exercício.¹ Os sintomas músculo-esqueléticos podem surgir em cerca de 79% dos doentes,⁴ e são sobretudo queixas de mialgias, fadiga ou câibras, sendo os casos de rabdomiólise (sobretudo com lesão renal aguda associada) relativamente raros.^{1,2} Contudo, é importante salientar que parte das situações de rabdomiólise associada ao hipotireoidismo são precipitadas por outros fatores, como traumatismo, exercício físico vigoroso ou fármacos (nomeadamente estatinas),^{2,5,6} sendo a severidade das alterações musculares acentuada pelo défice de hormona tiroideia. Além disso, as alterações hemodinâmicas a nível renal nos doentes com hipotireoidismo, na sua maioria decorrentes da diminuição do débito cardíaco, levam a uma redução da taxa de filtração glomerular, diminuindo a excreção renal das enzimas musculares.²

Relativamente ao tratamento, nos casos de rabdomiólise associada a hipotireoidismo, a reposição de hormona tiroideia é necessária para a melhoria clínica e analítica.^{1,2} A redução das enzimas musculares ocorre de forma mais imediata após a instituição da terapêutica com levotiroxina, normalizando em poucas semanas (muitas vezes antes da normalização dos valores de TSH).⁷ Por outro lado, a melhoria sintomática tende a ser mais demorada, podendo levar meses.⁷ Os autores apresentam estes dois casos, não só pela raridade da presença de rabdomiólise com lesão renal aguda em doentes com hipotireoidismo e pela sua importância na marcha diagnóstica, mas também para ilustrar a multiplicidade de sinais e sintomas possível nos doentes com esta patologia. Deste modo, perante um doente com queixas de fadiga ou mialgias é essencial uma abordagem holística, para que a hipótese diagnóstica de hipotireoidismo seja colocada e a terapêutica apropriada instituída.

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.

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).

Referências

1. Kisacol G, Tunc R, Kaya A. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J.* 2003;50:221-3.
2. Naz A, Mayada I. Rhabdomyolysis and acute renal impairment in a patient with hypothyroidism: a case report. *Case Rep Med.* 2014;2014: 1-4.
3. Silbernagl S, Lang F. *Color Atlas of Patophysiology.* 7th ed. New York: Thieme; 2015.
4. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:750-5.
5. Kiernan TJ, Rochford M, McDermott JH. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2007;119:374-6.
6. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006;119:400-9.
7. Khaleeli AA, Edwards RH. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clin Sci.* 1984; 66: 63-8.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Paralisia Periódica Tireotóxica como Primeira Manifestação de Doença de Graves



Liliana Ribeiro dos Santos^a, Marisa Paulino^a, Ana Paula Vilas^a

^a Serviço de Medicina 2B, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de setembro de 2016

Aceite a 20 de dezembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Doença de Graves

Hipocaliémia

Hipertiroidismo

Suplementos Nutricionais

Tireotoxicose

R E S U M O

Introdução: A paralisia periódica tireotóxica é caracterizada por episódios recorrentes de fraqueza muscular, hipocaliémia e hipertiroidismo. Ocorre maioritariamente em homens asiáticos, sendo rara no Ocidente.

Caso Clínico: Homem asiático de 26 anos, previamente saudável, avaliado por quadro de instalação súbita de taquicardia e parésia marcada dos membros inferiores. Laboratorialmente destacavam-se hipocaliémia de 1,7 mmol/L e hipertiroidismo, pelo que se diagnosticou paralisia periódica tireotóxica. Foi possível apurar que um mês antes havia iniciado a prática de exercício físico complementada pela ingestão dum suplemento alimentar contendo iodo e que um dia após iniciar esta prática havia tido um episódio autolimitado de parésia dos membros inferiores. Dois dias antes do episódio atual alterou o suplemento alimentar, seguindo-se exantema que motivou a toma de corticoide menos de 24 horas antes do internamento.

No caso apresentado é possível associar ambas as crises de paralisia a fatores desencadeantes conhecidos, o exercício e a toma de corticóides. Parece, no entanto, razoável equacionar o papel dos suplementos iodados no desencadeamento de tireotoxicose num indivíduo asiático, logo, mais predisposto a patologia tiroideia.

Discussão: A paralisia periódica tireotóxica é uma manifestação rara de hipertiroidismo, podendo no entanto ser a sua primeira manifestação. Estão identificados desencadeantes de crises paréticas, como o exercício, o stress e os corticóides. Em indivíduos predispostos a patologia tiroideia, a suplementação iodada pode também desencadear tireotoxicose, logo crises paréticas, devendo ser evitada.

Graves' Disease Probably Exacerbated by a Dietary Supplement

A B S T R A C T

Introduction: Thyrotoxic periodic paralysis is characterized by recurrent episodes of muscle weakness, hypokalemia and hyperthyroidism. It is more frequent in asian people.

Case Report: Previously healthy 26-year-old Asian man that presented with tachycardia and lower limb weakness. Laboratory results: hypokalemia of 1.7 mmol/L and hyperthyroidism. He had begun exercising in a gymnasium one month earlier and at that time he also began taking a iodine containing dietary supplement. The day after he began exercising he presented lower limb weakness for a few minutes. The day before admission he changed the dietary supplement and had an allergic reaction. He was given betamethasone intravenously at that time.

In the presented case, the parietic crisis were associated with exercise and steroids, which are known triggering factors. It does, however, seem reasonable to relate the iodine containing dietary supplement to the appearance of thyrotoxicosis in a predisposed individual, such as an Asian patient.

Discussion: Thyrotoxic periodic paralysis is a rare manifestation of hyperthyroidism and it can be its'

Keywords:

Dietary Supplements

Graves Disease

Hypokaliemia

Hyperthyroidism

Thyrotoxicosis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: santos.lilianaribeiro@gmail.com (Liliana Ribeiro dos Santos)

Serviço de Medicina 2B

Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Avenida Professor Egas Moniz

1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.032>

1646-3439/© 2017 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/>).

first manifestation. Some triggering factors, such as exercise, stress and steroids, have been identified. In predisposed individuals, iodine containing dietary supplements can lead to thyrotoxicosis and parietic crisis and their use should be avoided.

Introdução

A paralisia periódica tireotóxica (PPT) caracteriza-se pela tríade de episódios recorrentes e reversíveis de diminuição da força muscular, sinais clínicos de hipertiroidismo e hipocaliémia grave.¹ É mais prevalente em jovens de origem asiática, ocorrendo respectivamente em 1,8 e 1,9% dos doentes com tireotoxicose no Japão² e no sul da China³ e não ultrapassando os 0,1 a 0,2% dos doentes norte-americanos.⁴

As crises de PTT ocorrem apenas em períodos de tireotoxicose independentemente da etiologia da tireotoxicose. Estão incluídas a doença de Graves, adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, ou outras como tirotoxicose exógena após toma de suplementos para emagrecimento.⁵⁻⁶

Apresenta-se o caso de um jovem asiático com doença de Graves previamente desconhecida, cuja primeira manifestação foi paralisia periódica. Cerca de um mês antes havia iniciado a toma dum suplemento dietético contendo iodo, sendo equacionado o papel deste no desencadeamento de tireotoxicose. Esta questão torna-se mais pertinente pelo facto de se tratar dum doente asiático, logo, mais predisposto a patologia tiroideia.

Caso Clínico

Homem de 26 anos, asiático, internado por parésia dos membros inferiores de instalação súbita. A fraqueza muscular foi notada ao levantar-se do leito e condicionou queda da própria altura. Seguiu-se agravamento rápido do quadro, com aparecimento também de diminuição da força proximal dos membros superiores. A acompanhar referia palpitações regulares. Apurou-se ainda episódio semelhante (embora autolimitado, com duração de poucos minutos) cerca de um mês antes, após o início de exercício físico em ginásio. Na mesma altura iniciou a toma dum suplemento proteico contendo iodo (fazia 150 µg/dia). Um dia antes do internamento alterou o suplemento dietético, seguindo-se exantema pruriginoso generalizado que motivou a toma endovenosa de betametasona. Da observação à admissão destacavam-se taquicardia (123 bpm), tiróide palpável, simétrica e indolor, paraparésia de predomínio proximal e reflexo rotuliano abolido bilateralmente. Da avaliação laboratorial efetuada no Serviço de Urgência, apenas a destacar hipocaliémia 1,7 mmol/L (VR 3,5 - 5,1 mmol/L) e hipofosfatémia 1,5 mg/dL (VR 2,5 - 4,8 mg/dL). O ECG mostrava taquicardia sinusal, padrão de bloqueio auriculoventricular do 1º grau, QRS alargado e ondas U. Ponderada a hipótese de PPT, a restante investigação permitiu diagnosticar doença de Graves (TSH 0,01 uU/mL – VR 0,55 - 4,7; T3L 15,64 pg/mL – VR 2,3 - 4,2; T4L 5,21 ng/dL – VR 0,80 - 1,76; TRAB 37,64 U/mL – N < 1,75; anticorpos antimicrosoma e anti-tireoglobulina negativos). A ecografia tiroideia evidenciou tiróide heterogénea com padrão pseudonodular, sem outras alterações. Não foi apurada história familiar de paralisia periódica. Efetuou correcção da caliémia com cloreto de potássio endovenoso, com rápida normalização da força muscular (em 2 horas). Teve alta medicado com propranolol e tiamizol.

Discussão

Clinicamente, a paralisia periódica manifesta-se por episódios recorrentes de fraqueza muscular de intensidade variável, afetando

do predominantemente os músculos proximais dos membros inferiores, mas podendo também envolver os músculos dos membros superiores, em crises mais severas. Laboratorialmente caracteriza-se por hipocaliémia e hipofosfatémia. Em casos de hipocaliémia grave podem ocorrer arritmias ou, menos frequentemente, paralisia dos músculos respiratórios, colocando o doente em risco de vida.⁷ As alterações iónicas são consequência de mutações dos canais iónicos (cálcio, sódio e potássio) da membrana muscular, habitualmente associadas a transmissão autossómica dominante (paralisia periódica hipocaliémica).⁸⁻¹⁰ A hipocaliémia deve-se assim à acumulação intracelular de potássio e não a uma depleção do potássio corporal total.

Numa minoria de casos (2%), a paralisia periódica associa-se ao hipertiroidismo (PPT).¹¹ Na maioria dos casos (80%) existem sinais de hiperatividade tiroideia, mas estes habitualmente são discretos ou subclínicos.¹² A destacar que nos doentes com PPT, as crises paréticas são habitualmente a primeira manifestação do hipertiroidismo,¹³ sendo a PTT no entanto uma manifestação rara do hipertiroidismo.

No caso apresentado, a PPT foi a primeira manifestação do hipertiroidismo (doença de Graves), tendo ainda ocorrido uma manifestação “clássica”, a taquicardia. Na paralisia periódica a taquicardia deve, de facto, fazer suspeitar de PPT, visto ser um indicador sensível da etiologia tireotóxica.¹⁴

A doença de Graves corresponde à patologia tiroideia que mais frequentemente se associa à PPT, mas esta associação também está descrita para a tiroidite aguda, adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico e em doentes tiroidectomizados submetidos a terapêutica hormonal de substituição.⁵⁻⁶

Os desencadeantes das crises são o exercício intenso, a ingestão de grandes quantidades de hidratos de carbono, o stress e a toma de corticosteróides.¹⁵ No caso presente caso o primeiro episódio foi antecedido de exercício físico intenso e o segundo da toma de betametasona. Os corticosteróides cursam frequentemente com subida da glicémia e esta estimula a produção endógena de insulina. A insulina, por sua vez, ativa a bomba Na⁺/K⁺ ATPase e aumenta a despolarização da membrana, favorecendo a precipitação da crise.¹⁵

No caso descrito parece também relevante a toma dum suplemento dietético contendo iodo. O iodo é um micronutriente essencial à formação das hormonas tiroideias. No adulto a dose diária necessária para uma adequada função tiroideia é de 150 µg/dia, tendo a dieta ocidental habitualmente quantidades superiores.¹⁶ A ingestão dum valor superior a este pode não resultar em disfunção tiroideia em indivíduos saudáveis, mas em indivíduos com patologia pré-existente, pode induzi-la. No caso apresentado o doente passou a fazer um suplemento diário de 150 µg de iodo. Este não foi o desencadeante da primeira crise parética, pois apenas fazia o suplemento há um dia. Também não parece ter sido o principal desencadeante da segunda crise, pois esta foi antecedida da toma de corticóide. Pode, no entanto, ter contribuído para o agravamento do hipertiroidismo pré-existente.

Existem vários relatos na literatura de hipertiroidismo induzido por suplementos dietéticos ou chás contendo iodo,^{17,18} sendo que a maioria das pessoas não consulta o médico antes de iniciar a toma destas substâncias.¹⁹ Segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2007-2010) a prevalência de consumo mundial de suplementos alimentares é de 49%.²⁰

Neste estudo foram feitas entrevistas telefônicas a 20 686 indivíduos (10 149 de 2007 a 2008 e 10 537 de 2009 a 2010). Em Portugal, existem poucos dados relativos aos hábitos de consumo de suplementos alimentares. A introdução não é habitualmente antecedida de consulta médica.¹⁹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu até ao final do século XX mais de 20 000 notificações de eventos adversos associados ao consumo de suplementos alimentares.²¹

Em Portugal estão apenas reportados dois casos de PPT. Ambos os doentes são do sexo masculino e tem 33 e 39 anos. Clinicamente a PPT apresentou-se pela diminuição da força nos membros superiores e inferiores. Os episódios ocorreram em períodos nocturnos e/ou início da manhã. O exercício físico foi o factor desencadeante de ambos. A crise resolveu logo nas primeiras 24 horas (com beta-bloqueante e metamazol). Laboratorialmente apresentavam calíemia de 2,8 mEq/L (3,5 – 5 mEq/L) e tirotoxicose.²²⁻²³

Conclusão

Apresentou-se o caso de um doente asiático com doença de Graves, em que a PPT foi a sua primeira manifestação. Teve dois episódios de paralisia, sendo possível estabelecer relação com fatores desencadeantes conhecidos, o exercício e a toma de corticóides. Parece, no entanto, razoável equacionar o papel dos suplementos iodados no desencadeamento de tirotoxicose num indivíduo asiático, logo, mais predisposto a patologia tiroideia.

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.

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).

Referências

1. Lehmann H, Engel AG, Ricker K, Rudel R. Periodic paralysis and Paramyotonia congenita. In: Engel AG, Franzini A, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1994. p.1303-34.
2. Okinaka S, Shizume K, Iino S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A, et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1957;17:1454-9.
3. McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J*. 1967;1:451—5
4. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ Jr, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med*. 1989;149:2597-600.
5. Carod-Artal F, Delgado-Villora R. Parálisis periódica tirotóxica: Presentación de dos casos. *Rev Neurol*. 1999;29:510-2.
6. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med*. 1999;159:601-6.
7. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Melniker L. Thyrotoxic periodic paralysis and intravenous propranolol in the emergency setting. *J Emerg Med* 2000;18:199-202.
8. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM*. 1996;89:463–8.
9. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS, et al. Mapping of the hypokalaemic locus to chromosome 1q31-32 in three european families. *Nat Genet*. 1994;6:267-72.
10. Tawil R, Griggs R, Rose M. Channelopathies. In: Pulst SM, editor. *Neurogenetics*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.45- 60.
11. Lehmann H, Engel AG, Ricker K, Rudel R. Periodic paralysis and paramyotonia congenita. In: Engel AG, Franzini A, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1994.p.327-33.
12. Engel AG. Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med*. 1961;30:327-33
13. Pereira VG, Melaragno R Filho, Pupo AA. Paralisia periódica como manifestação primeira e isolada de hipertireoidismo. *Rev Paul Med*. 1970; 76:31-3
14. Lin S-H, Lin Y-F, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM*. 2001;94:133–9.
15. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. Hyperinsulinaemia and Na/K-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol*. 1994; 91:213-6.
16. Santana Lopes M, Jácome de Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E, et al. Iodo e tiróide: o que o clínico deve saber. *Acta Med Port*. 2012;25:174-8.
17. Eliason C. Transient hyperthyroidism in a patient taking dietary supplements containg kelp. *J Am Board Fam Pract*. 1998;11:478-80.
18. Kono N, Makita H, Yuri K, Lizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the costal region of Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:393-7.
19. Felício A. Estudo de mercado: consumo de suplementos alimentares em Portugal. Lisboa: Centro de Estudos de Gestão do Instituto Superior de Economia e Gestão; 2006.
20. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med*. 2013;173:355–61.
21. Barata J. Terapêuticas alternativas de origem botânica: efeitos adversos e interações medicamentosas. Lisboa: Lidel; 2008.
22. Vale J, Canas N, Leal A, Vilar H. Paralisia periódica tireotóxica. *Acta Med Port*. 2005;18:399-402.
23. Ribeiro R, Ferreira M, Simões H, Parreira E. Paralisia periódica hipocaliémica – uma causa rara de tetraparesia em europeus. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca*. 2015;3:33-5.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Linfoma Não-Hodgkin da Tiróide: Enquadramento da Citologia Aspirativa no Diagnóstico, Caso Clínico



Catarina Roque^a, Filipa Serra^a, Hélder Simões^a, Catarina Saraiva^a, Clotilde Limbert^a, Carlos Vasconcelos^a,
Celina Afonso^b, F. Lima^b, António Galzerano^c, Sância Ramos^c

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^bServiço de Hematologia2, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^cServiço de Anatomia Patológica3, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 25 de janeiro de 2016

Aceite a 06 de setembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Linfoma

Neoplasias da Tiróide

Keywords:

Lymphoma

Thyroid Neoplasms

R E S U M O

O linfoma é etiologia rara entre as neoplasias que atingem a glândula tiróide e a tiróide é um local raro de ocorrência de linfomas extranodais. O linfoma da tiróide ocorre frequentemente em contexto de tiroidite linfocítica crónica, manifestando-se com o aparecimento de bócio ou agravamento do bócio preexistente, que ocorre de forma rápida e ocasionalmente agressiva, levando a sintomas compressivos e podendo comprometer a permeabilidade da via aérea.

O tratamento adequado implica conhecer o subtipo histológico de linfoma e o estadiamento da doença à apresentação. Estes fatores têm implicações no prognóstico, enfatizando a necessidade do diagnóstico ser estabelecido com brevidade, o que, tendo em conta a sobreposição das características citológicas com tiroidite linfocítica, nem sempre é linear.

Apresenta-se um caso de linfoma da tiróide, discutindo-se a apresentação clínica e os métodos auxiliares de diagnóstico.

Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma: Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis, Case Report

A B S T R A C T

Concerning the tumors that affect the thyroid gland, lymphoma is a rare entity. Likewise, the thyroid is a rare site for extranodal lymphoma occurrence. Thyroid lymphoma frequently arises in a lymphocytic thyroiditis background, presenting as a rapidly enlarging goiter, which is occasionally aggressive. It leads to compressive symptoms and may significantly compromise the airways.

Choosing the right treatment requires the identification of the lymphoma subtype and knowledge about the stage of the disease at diagnosis. These factors have prognostic implications, emphasizing the need of early and accurate diagnosis. Due to overlapping features of lymphoma with thyroiditis on cytological analysis, this is not always an easy task.

The authors report a case of thyroid lymphoma and discuss the clinical features and the utility of the available diagnostic tools.

Introdução

O linfoma primário da tiróide (LPT) é uma causa rara de malignidade, contribuindo na maioria das séries para 1-5% das

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: barreiros Catarina@hotmail.com (Catarina Roque)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Rua da Junqueira, 126

1349-019 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.002>

1646-3439/© 2017 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/>).

neoplasias tiroideias.^{1,2} O diagnóstico pode ser complexo, sendo por vezes necessário cirurgia para se estabelecer o diagnóstico definitivo. Embora a ecografia seja uma ferramenta útil na abordagem da patologia tiroideia nodular, não sendo conhecidas características 100% específicas de linfoma, o diagnóstico de LPT é clínico-patológico. No entanto, a apresentação clínica assemelha-se à do carcinoma anaplásico (CA) e por vezes, a citologia aspirativa por agulha fina não consegue claramente diferenciar estas duas entidades.³ Tal distinção é também muitas vezes difícil

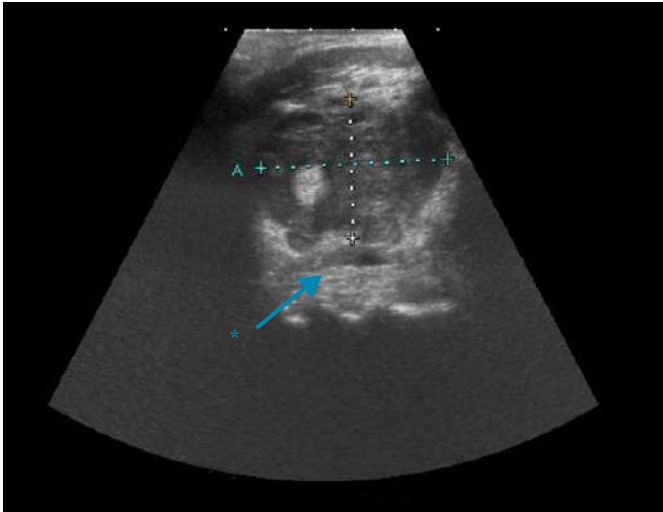


Figura 1. Ecografia do pescoço e glândula tiroideia sem avaliação por eco-Doppler. Confluência de nódulos, hipoeecogénicos, de margens mal definidas. Evidente hiperecogenicidade posterior (*seta).

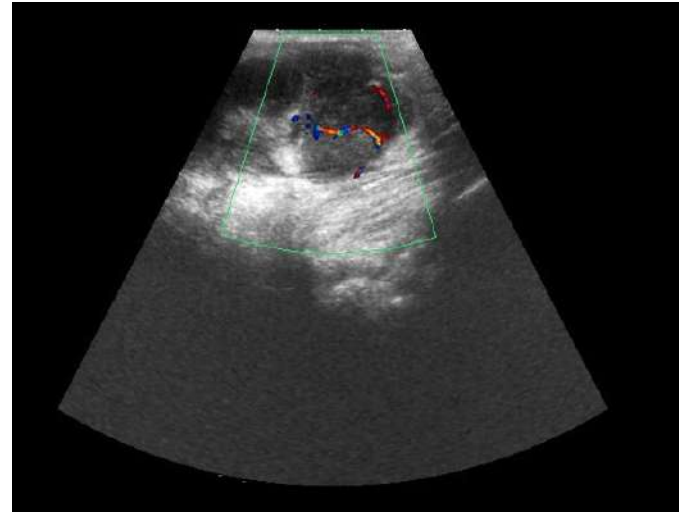


Figura 2. Ecografia do pescoço e glândula tiroideia com avaliação por eco-Doppler. Vascularização nodular ligeira.

no que respeita à tiroidite de Hashimoto (TH), entidade nosológica que coexiste frequentemente com o LPT. Estas dificuldades têm implicações nas atitudes médicas, pelo facto de se tratar de patologias com necessidades de abordagens distintas e com prognósticos muito diferentes, introduzindo-se cada vez mais a necessidade de utilizar técnicas como a citometria de fluxo e a biologia molecular.^{4,5}

O presente caso diz respeito a uma doente que apresentou massa cervical de crescimento rápido, associada a dificuldade respiratória e que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, tendo sido posteriormente internada no Serviço de Endocrinologia.

Caso Clínico

Doente do género feminino, com 83 anos de idade, leucodérmica e caucasiana, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com queixas de disфонia, disfagia e aumento do volume cervical, com três semanas de evolução. Na sua história pessoal referiu hipotireoidismo.

Ao exame objetivo evidenciava-se massa cervical com projeção anterior e lateral, de superfície lobulada, consistência pétreia, fixa aos tecidos adjacentes e dolorosa ao toque. Era visível distensão venosa jugular bilateral, mais marcada à direita e desenvolvia-se cianose facial que agravava progressivamente à medida que discursava. A disфонia e a dispneia, sem estridor, eram agravadas pelo decúbito dorsal e o sinal de Pemberton estava presente.

Foi realizada ecografia no SU que confirmou bócio com ecoestrutura marcadamente heterogénea e difusamente multinodular, de limites relativamente bem definidos, imóvel com a deglutição. No parênquima tiroideu era visível confluência de nódulos, hipoeecogénicos, discretamente vascularizados, com limites mal definidos, tornando difícil avaliar as suas dimensões individuais (Fig.s 1 e 2). Também se observava hiperecogenicidade posterior. Apresentava múltiplas e volumosas formações ganglionares, com critérios de adenopatia, bilateralmente, em todas as cadeias ganglionares cervicais, desde o nível Ia ao nível VI (e VII). Estas formações eram arredondadas, com diâmetros entre 10 e 20 mm, hipoeecogénicas e mostravam distorção arquitetural e vascularização central. As maiores, com 20 x 20 mm, comprimiam as veias jugulares, de forma mais marcada à direita.

Estes achados enquadravam-se no diagnóstico de carcinoma anaplásico, e com menor probabilidade no de processo linfoproliferativo.

A doente foi transferida para o Serviço de Endocrinologia e foram realizados exames complementares para confirmação do diagnóstico.

Na tomografia computadorizada de pescoço e tórax verificava-se perda do plano de clivagem da massa com as estruturas adjacentes (Fig.s 3 e 4). As múltiplas adenopatias visíveis, algumas com componente necrótico, dispunham-se em localização cervical (Fig. 5), mas também latero-traqueal direita. Não se visualizaram alterações do calibre traqueal nem esofágico.

Foi efetuada citologia aspirativa por agulha fina ecoguiada (CAAF-E), dirigida a nódulo pétreo no lobo esquerdo. Na lâmina, identificavam-se numerosos corpos linfoglandulares com população linfóide polimórfica, com centros germinativos e eram visíveis algumas células foliculares com transformação oncocítica, sem atipias nucleares - achados sugestivos de tiroidite linfocítica, pertencendo à categoria II da classificação de Bethesda (Fig. 6). Foi programada a repetição da citologia e ponderada a realização de biópsia, que a doente se negou a realizar. Deste modo, foi efetuada citologia aspirativa ganglionar esquerda a nível II, em que se identificaram corpos linfoglandulares com população polimórfica.

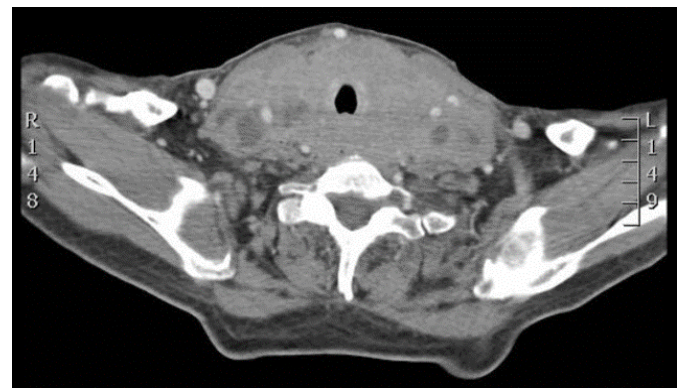


Figura 3. Tomografia computadorizada do pescoço, secção transversal. Marcado aumento dimensional da tiróide, com perda do plano de clivagem com o conglomerado adenopático e com as estruturas adjacentes. O calibre traqueal está mantido.

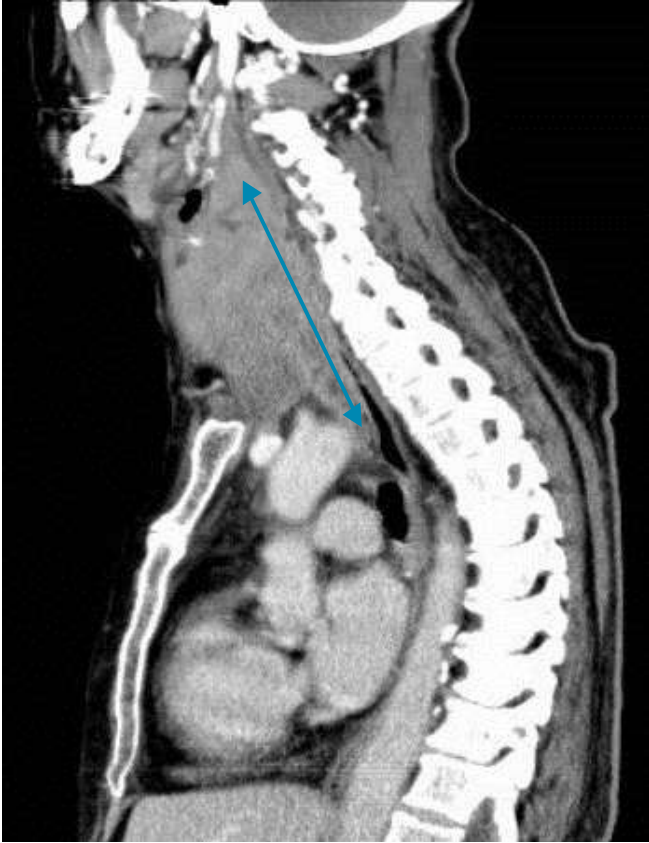


Figura 4. Tomografia computadorizada do pescoço, secção sagital. Glândula tireoideia de dimensões aumentadas e limites mal definidos. Estende-se desde o osso hióide até ao cruzamento dos troncos venosos braquiocéfálicos, com 86 mm no plano longitudinal a este nível (seta).

fica de linfócitos, com células grandes e pequenas e presença de alguns centros germinativos (Fig. 7). A pesquisa de células neoplásicas do tipo epitelial, nomeadamente carcinoma anaplásico, resultou negativa. Assim, estes achados, embora não específicos, poderiam enquadrar-se no contexto de doença linfoproliferativa.

Planeou-se biópsia excisional do gânglio, que a doente novamente se negou a realizar. Era perceptível o agravamento das queixas compressivas, após 10 dias de internamento, tendo sido

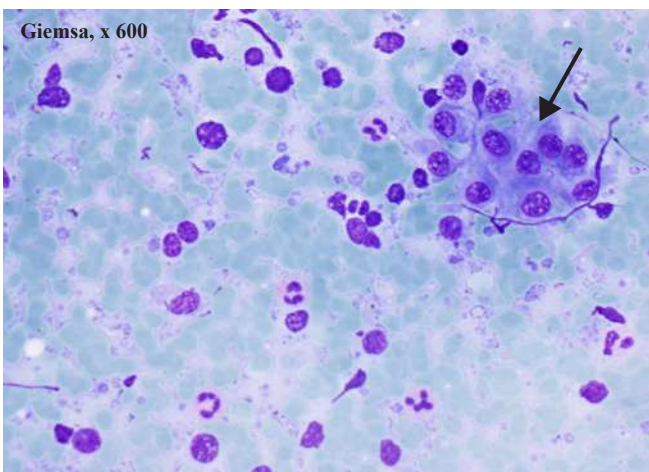


Figura 6. CAAF-E de nódulo da tireoide. População polimórfica de linfócitos e células oncócicas (seta).

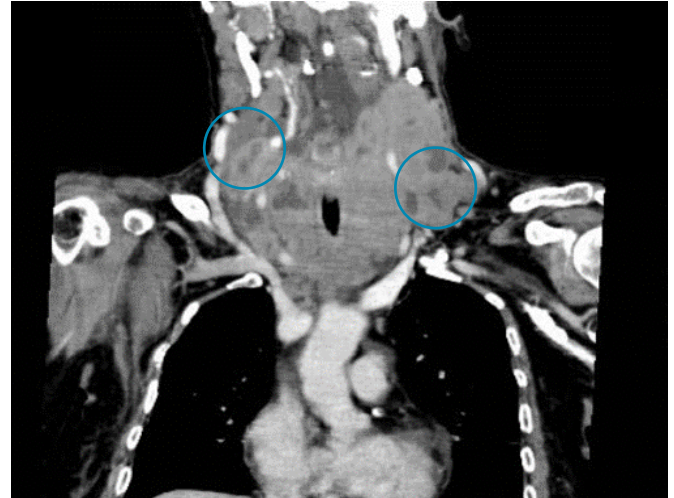


Figura 5. Tomografia computadorizada do pescoço, secção coronal. Volumosos conglomerados adenopáticos bilaterais. Múltiplos gânglios com necrose central. Destacam-se áreas nodulares sugestivas de conglomerados adenopáticos que fazem corpo com a glândula, à direita (nível III) com 26 x 16 mm e à esquerda (nível IV) com 36 x 23 mm.

medicada com prednisolona 1 mg/kg/d com alívio.

Foi solicitada imunofenotipagem do aspirado ganglionar, tendo-se obtido o seguinte resultado: 8% células T, 89,2% de células B CD19+, CD20+ e CD10+ das quais 88% com fenótipo patológico, fenótipo sugestivo de linfoma de grandes células do tipo B. Ig e cadeias K e λ sem expressão.

Analicamente apresentava TSH 29,9 (0,46-4,68) μ U/mL, T4 livre 8 (10-28) pmol/L, anticorpos antitiroideus indetetáveis, LDH normal e beta-2-microglobulina 2,28 (0,7-1,8) mg/L.

A doente foi transferida para o Serviço de Hematologia onde efetuou o estadiamento, tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica em que não foram visualizadas adenopatias e biópsia de medula óssea que não revelou infiltração por linfoma. O estudo de sangue e medula para anomalias cromossómicas sem estimulação por mitogénios não mostrou metafases.

Com o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células do tipo B, em estágio de Ann-Arbor IIA, foi considerada IPI 4 (*International Prognostic Index*), tendo-se decidido realizar quimioterapia com protocolo de baixa intensidade

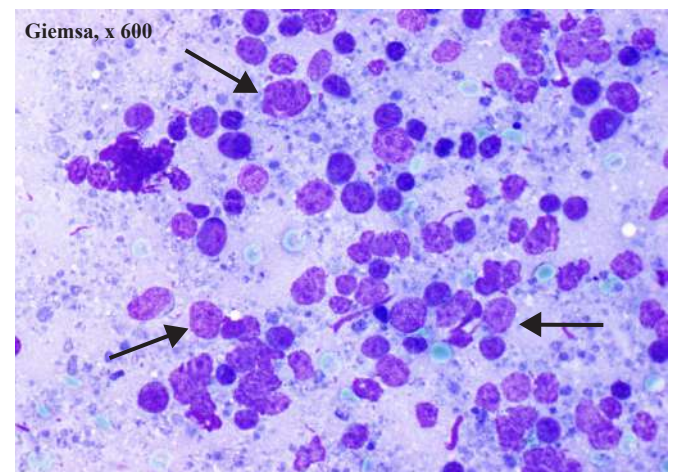


Figura 7. CAAF-E de gânglio linfático. Linfócitos em diferentes estádios maturativos, numerosas células linfóides grandes e atípicas (setas) e corpos linfoglandulares.

CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona). Após 2 ciclos, era evidente melhoria clínica significativa e marcada redução do volume tumoral. A doente recusou posteriormente novos ciclos de quimioterapia, com progressão da doença. Passados 5 meses, pelo risco elevado de asfíxia realizou ainda três ciclos com protocolo CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina e prednisolona), nesta altura apresentava conglomerados adenopáticos cervicais com 50 x 70 mm que reduziram após o terceiro ciclo. Abandonou novamente a quimioterapia, negando quaisquer cuidados, vindo a falecer dois meses depois.

Discussão

O linfoma primário da tiróide é uma causa rara de malignidade, contribuindo na maioria das séries para 1-5%^{1,2} das neoplasias tiroideias e para até 2% dos linfomas extranodais.⁶ Surge habitualmente num contexto de tiroidite linfocítica crónica auto-imune, sendo este um fator clínico preditivo do diagnóstico.⁸ A incidência aumenta com a idade⁶ com apresentação típica a partir da sexta década de vida, preferencialmente atingindo o género feminino (1.8-8:1).^{3,7}

A glândula tiróide não possui tecido linfoide nativo. A infiltração por linfócitos surge em contexto patológico. Quando esta é inicialmente reativa, postula-se que por acumulação de mutações, poderá resultar eventualmente proliferação clonal, potencialmente levando a um variado espetro de subtipos histológicos de linfoma maligno, que podem evoluir entre si.^{7,8} Na glândula tiróide, os linfomas são quase exclusivamente do tipo não-Hodgkin e o subtipo mais comum é o linfoma difuso de grandes células do tipo B (LDGCB), contribuindo para mais de 50% dos casos.^{7,9} Embora sejam poucos os casos conhecidos de progressão de tiroidite crónica para LPT, estima-se que este ocorra nesse contexto em 60-90% das ocasiões.^{10,11}

O LPT geralmente apresenta-se como massa cervical anterior de crescimento rápido (dias a meses),¹¹ habitualmente 1-3 meses, condicionando sintomas compressivos como disfagia, disfonía, dispneia ou estridor. Numa minoria dos casos há queixas de dor. Os sintomas B estão habitualmente ausentes.⁹⁻¹² Tipicamente é palpável um bócio difuso ou nodular, de consistência dura, que pode ser pétreo, de contornos bem delimitáveis e superfície lisa. Linfadenopatia cervical pode estar presente, ser uni ou bilateral.

De forma semelhante, o CA contribui para 2% dos casos de neoplasia tiroideia, afeta predominantemente o género feminino e tem maior incidência a partir dos 60 anos de idade. A apresentação clínica é em tudo similar à do LPT, sendo mais frequente a associação de dor, o que ocorre em 1/3 dos casos.¹³

Na vigência de LPT, bioquimicamente verifica-se habitualmente eutiroidismo. Hipotiroidismo clínico ou subclínico, surge em cerca de 1/3 dos casos na maioria das séries.^{3,11,14,15} Anticorpos anti-tiroideus estão presentes em mais de 2/3 dos casos.¹⁵ A elevação do LDH sérico é reportada em quase 1/3 dos linfomas e associa-se a doença mais agressiva.¹⁶ Níveis de beta-2-microglobulina, também se têm mostrado elevados nestas situações clínicas e podem ser úteis a identificar recorrência.¹⁷ No caso do CA, hipotiroidismo é o achado mais comum.¹³

Na ecografia cervical observam-se alterações inespecíficas mas que podem favorecer a suspeita de LPT, tais como: ecoestrutura heterogénea, ecos posteriores acentuados, lesões não encapsuladas, marcadamente hipocogénicas que, no caso da variante nodular são bem delimitadas do parênquima não linfomatoso, mesmo que com margens irregulares e, na variante difusa, de margens mal definidas.^{15,18,19} O padrão de eco-Doppler é o de

marcada vascularização central, confinada às áreas hipocogénicas. Calcificações e pseudoquistos são ocorrências raras, e tais alterações favorecem o diagnóstico de carcinoma não diferenciado.¹⁹

Na avaliação citológica, o linfoma difuso de grandes células do tipo B apresenta-se como focos de populações relativamente homogéneas de linfócitos grandes e anormais.²⁰ Corpos linfoglandulares podem estar presentes.²¹ Em 1/3 dos casos podem coexistir características de linfoma MALT, em que predominam linfócitos de tamanho intermédio, folículos reativos e plasmócitos.¹¹ Contrastando, na TH observam-se linfócitos de tamanho pequeno, células de Hürthle e centros germinativos.

Classicamente, dada a especificidade relativamente baixa da CAAF, biópsia cirúrgica era necessária para diferenciar com fiabilidade TH de LPT e LPT de CA, já que linfoma de baixo grau pode assemelhar-se a TH e CA pode assemelhar-se a linfoma de alto grau. De acordo com o verificado em alguns trabalhos, a especificidade da CAAF para LPT teve, ao longo dos tempos, resultados tão variáveis como, a título de exemplo, 33%, 78%, 56%, 90%.^{3,14,21,22}

A CAAF é em muitos centros um meio de diagnóstico mais acessível e custo-eficaz que a biópsia, mas apresenta várias limitações que contribuem para a variabilidade da sua *performance*.²³

A possibilidade de combinar a imunofenotipagem (IFT) por citometria de fluxo e imunocitoquímica com a avaliação citológica, veio aumentar a especificidade da CAAF, reclassificando-a com fiabilidade diagnóstica. Esta associação confere à CAAF uma exatidão que se aproxima dos 80-100% encontrada nos estudos em linfomas nodais e extranodais a nível sistémico.²⁴⁻²⁶ No entanto, ainda assim, a exatidão do procedimento tem relativa variabilidade de acordo com as séries e varia em função do subtipo de linfoma. Numa pequena série a combinação de CAAF com IFT teve especificidade de 85,7% nos casos de LDGCB e de 40% nos casos de linfoma MALT, confirmados cirurgicamente.²⁷ A análise de amostras citológicas de linfomas de baixo grau resulta em elevadas taxas de falsos negativos pela similaridade e sobreposição dos achados com a TH e pela frequente coexistência destas patologias.

A identificação de formas monoclonais de cadeias de imunoglobulina por citometria de fluxo permite identificar tecido linfoide neoplásico.⁸ No entanto, a identificação de populações policlonais não exclui a presença de tumor,^{25,29,30} como representado no nosso caso clínico e no estudo publicado por Jeffers *et al.*²⁴

Sendo o diagnóstico de LPT clínico-patológico, é extremamente dependente da suspeita do clínico, da qualidade técnica da colheita da amostra e da experiência do citopatologista.

Massa cervical com crescimento rápido (2-3 meses), dimensões superiores a 5 cm, dispneia/disfonía e consistência dura, são os sinais/sintomas com maior fator preditivo.

Na citologia, população monótona de linfócitos é o mais sugestivo de LPT, no entanto, a identificação de linfócitos com dois tamanhos (grande e pequeno), neste contexto clínico, deve levantar a hipótese de LPT.²¹ A IFT é uma ferramenta útil, que permite distinguir populações linfocíticas reativas de neoplásicas, e em muitos casos, firmar o diagnóstico do subtipo de linfoma, fator de que a terapêutica adequada é dependente. Situações com clínica sugestiva de LPT em que a CAAF-IFT sugira TH, devem conduzir à realização de biópsia ecoguiada com agulha *tru-cut* ou biópsia cirúrgica, uma vez que biópsia e exame histopatológico permanecem o *gold-standard* para o diagnóstico e classificação do LPT.^{23,24}

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem à Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo pela bolsa concedida no âmbito do programa “Bolsas da SPEDM para apresentação de trabalhos científicos no Congresso Europeu de Tiroide”, em que este caso foi apresentado.

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.

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).

Referências

1. Livolsi V. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
2. Coşkun H, Bozboru A, Kapran Y, Erbil Y, Ozarmağan S. The incidence of primary thyroid lymphoma in thyroid malignancies. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004;12:11-5.
3. Sarinah B, Abdullah Noor H. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg.* 2010;33:20-4.
4. Coltrera MD. Primary T-cell lymphoma of thyroid. *Head Neck.* 1999;21:160-3.
5. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26:316-23.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29:252.
7. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:105-11.
8. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, Hudson GV, Harmer C, Bennett MH, et al. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma:

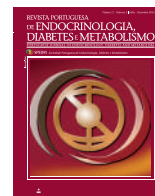
a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol.* 1994;6:300-4.

9. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, Hancock BW. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment center. *Int J Oncol.* 2012; 40:2075-80.
10. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol.* 2011; 153:236-43.
11. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:623-39.
12. Onal C, Li YX, Miller RC, Poortmans P, Constantinou N, Weber DC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol.* 2011;22:156-64.
13. Schlumberger MJ. Anaplastic thyroid carcinoma. *Orphanet encyclopedia.* 2004 [accessed May 2016] Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ATC.pdf>
14. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid.* 1993; 3:93-9.
15. Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, Kuma S, Fukata S, Morita S, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid.* 2006 ;16:983-7.
16. Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, Galieni P, Taruscio D, Frezza G, et al. Serum LDH concentration in non-Hodgkin's lymphomas. Relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features. *Acta Haematol.* 1984;72:231-8.
17. Cooper EH, Bunning R, Illingworth S, Späti B, Child JA. Serial measurement of beta2 microglobulin, acute phase reactant proteins and the ESR in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Biomedicine.* 1978;29:154-8.
18. Ishikawa H, Tamaki Y, Takahashi M, Higuchi K, Sakaino K, Nonaka T, et al. Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging. *Radiat Med.* 2002; 20:9-15.
19. Zhongqing W, Bin F, Ying X, Jintang L, Ping X. Primary thyroid lymphoma has different sonographic and color doppler features compared to nodular goiter. *J Ultrasound Med.* 2015; 34:317-23.
20. Morgen EK, Geddie W, Boerner S, Bailey D, Santos GC. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol.* 2010;63:129-33.
21. Nalini G, Raje N, Radhika S, Arvind R, Pinaki D, Anil B, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal.* 2005; 2:21.
22. Skarsgard ED, Connors JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg.* 1991;126:1199-203.
23. Siun W, Aoife JL, Denis E, Enda WM, Ruth SP. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist.* 2013; 18: 994-1003.
24. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol.* 1998;51:189-96.
25. Sneige N, Dekmezian R, El-Naggar A, Manning J. Cytomorphologic, immunocytochemical, and nucleic acid flow cytometric study of 50 lymph nodes by fine-needle aspiration. Comparison with results obtained by subsequent excisional biopsy. *Cancer.* 1991;67:1003-7.
26. Aleskow S, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3131-8.
27. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology.* 2001;12:257-63.
28. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1988;19:1315-26.
29. Pedro H, Horatiu O, Steven HK, Alexandra MH. Flow Cytometric Analysis of Surface Light Chain Expression Patterns in B-Cell Lymphomas Using Monoclonal and Polyclonal Antibodies. *Am J Clin Pathol.* 2001; 136:954-9.
30. Sean T, Thomas M, Thomas P. Utility of FNA as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-52.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Quando o Improvável Acontece: Um Caso de Acromegalia Diagnosticado Durante a Gravidez



Carolina Faria^a, Sílvia Guerra^a, Mónica Centeno^b, Luísa Pinto^b, Mário Mascarenhas^a

^aEndocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^bObstetrics and Gynecology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de abril de 2016

Aceite a 08 de agosto de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Acromegalia

Complicações Neoplásicas na Gravidez

Gravidez

R E S U M O

Introdução: A gravidez numa doente com acromegalia é incomum, uma vez que o adenoma hipofisário em crescimento pode comprometer a síntese e libertação de gonadotrofinas, causando amenorreia e infertilidade. Cerca de 40% das mulheres com adenomas hipofisários têm também hiperprolactinemia, o que diminui ainda mais a probabilidade de gravidez.

Caso Clínico: Mulher de 32 anos, enviada à nossa consulta no primeiro trimestre da gravidez com o diagnóstico de diabetes gestacional. À observação era evidente um fenótipo acromegalóide. A pressão arterial era normal. O estudo laboratorial revelou elevação da somatotropina (80 ng/mL; intervalo de referência < 8 ng/mL) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (1442 ng/mL; intervalo de referência 101-267 ng/mL). A prolactina também estava elevada (38 ng/mL; intervalo de referência 1,8-20,0 ng/mL).

A doente não apresentava alterações da acuidade visual ou dos campos visuais e a fundoscopia era normal. A ressonância magnética mostrou um macroadenoma hipofisário, com invasão do seio cavernoso esquerdo, mas sem compressão do quiasma óptico.

Nasceu um recém-nascido de termo, por cesariana, do sexo feminino, saudável e sem malformações, com 3650 g, 49 cm de comprimento, Apgar 9/10.

Após o parto, foi iniciada terapêutica com octreotido e mais tarde com lanreotido e cabergolina. O valor de IGF-1 permaneceu acima do intervalo de referência (aproximadamente o dobro do limite superior do normal), mas houve regressão do fenótipo. A última ressonância magnética mostrou uma redução das dimensões do tumor, persistindo a invasão do seio cavernoso esquerdo.

Discussão: A gravidez espontânea em mulheres com acromegalia é infrequente mas quando ocorre pode ter uma evolução normal, sem complicações obstétricas ou fetais, e o tratamento pode e deve, sempre que possível, ser adiado para o período pós-parto.

When the Unexpected Happens: A Case of Acromegaly Diagnosed During Pregnancy

A B S T R A C T

Introduction: Pregnancy in a patient with acromegaly is uncommon, as the enlarging pituitary adenoma may compromise the gonadotropin secretion rendering the patient amenorrheic and infertile. About 40% of the women with pituitary adenomas also have hyperprolactinemia, which further decreases the likelihood of pregnancy.

Case Report: A 32-years-old woman was sent to our center in the first trimester of pregnancy with the diagnostic of gestational diabetes. Clinical examination revealed acromegalic features. Her blood pressure was normal.

Hormonal profile showed an elevated growth hormone (80 ng/mL; reference range < 8.0 ng/mL) and

Keywords:

Acromegaly

Pregnancy

Pregnancy Complications, Neoplastic

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carolina.faria.endocrinologia@gmail.com (Carolina Faria)

Rua António Alçada Baptista n° 1, 1ªA

1500-911 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.012>

1646-3439/© 2017 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/>).

insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (1442 ng/mL; reference range 101-267 ng/mL). Prolactin was also elevated (38 ng/mL; reference value 1.8-20.0 ng/mL).

No vision or field defects were identified. She underwent a sellar magnetic resonance imaging that showed a pituitary macroadenoma, with left cavernous sinus invasion but without compression of the optic chiasma.

She delivered a full-term baby girl by caesarian section, healthy and without any malformations.

After the delivery, she began octreotide which was later changed to lanreotide and cabergoline. The IGF-1 value remains above the range but there was a regression of her acromegalic features. The last magnetic resonance imaging showed a reduction of the tumor size but the left cavernous sinus invasion persists.

Discussion: Pregnancy in women with acromegaly is uncommon but it can have a normal course, without obstetrical or fetal complications, and treatment can be postponed to the *postpartum* period.

Introdução

A acromegalia associa-se a amenorreia e infertilidade, reduzindo a probabilidade de ocorrência de uma gravidez espontânea.¹ Vários mecanismos contribuem para a amenorreia e infertilidade, nomeadamente o hipopituitarismo e a diminuição da secreção de gonadotropinas, devido ao efeito compressivo de uma massa tumoral hipofisária em crescimento, e à hiperprolactinemia que ocorre em 30-40% dos casos de acromegalia.²

O diagnóstico de acromegalia na mulher grávida é também ele desafiante, uma vez que as alterações fenotípicas podem ser menos evidentes, sendo que os valores de somatotropina (GH), do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e da prolactina (PRL) estão fisiologicamente aumentados.

Contudo, apesar da gravidez espontânea ser infrequente em doentes com acromegalia, existindo poucos casos publicados, quando tal acontece são raras as complicações maternas ou fetais.

Apresentamos o caso de uma doente cujo diagnóstico de acromegalia foi efetuado no primeiro trimestre de gravidez, na sequência do diagnóstico de uma diabetes gestacional do primeiro trimestre, tendo a gravidez decorrido sem intercorrências.

Caso Clínico

Mulher de 32 anos, sem antecedentes pessoais relevantes ou medicação habitual, referenciada à consulta de endocrinopatias da gravidez no primeiro trimestre (15 semanas de gestação), após o diagnóstico de uma diabetes gestacional (glucose em jejum 98 mg/dL). Apesar de uma história de amenorreia com cerca de seis meses de evolução, a gravidez foi espontânea. A amenorreia não tinha ainda sido alvo de investigação, pelo que se desconhecem os valores anteriores à gravidez de gonadotropinas, estradiol e prolactina. À observação tinha evidente fenótipo acromegalóide, nomeadamente no que concerne às típicas alterações faciais (macroglossia, aumento do volume do nariz e espessamento dos lábios, proeminência frontal da face, prognatismo). Não referia

Tabela 1. Avaliação laboratorial às 15 semanas de gravidez

Variável	Valor	Valores de referência
TSH (µg/mL)	0,74	0,55-4,78
FT ₄ (ng/dL)	0,93	0,80-1,76
ACTH (pg/mL)	14,4	0-46,0
Cortisol (µg/dL)	10,9	4,3-23,0
Glucose em jejum (mg/dL)	98	< 92
HbA1c (%)	5,6	< 6
PRL (ng/mL)	38	1,8-20,0
GH (ng/mL)	80	< 3,0
IGF-1 (ng/mL)	1443	101-267,0

crescimento aparente das extremidades (necessidade de aumentar tamanho dos sapatos ou de alargar os anéis), mas referia queixas de cefaleias. Sem queixas visuais. O peso e a pressão arterial eram normais.

Da avaliação analítica pedida, evidenciava-se um marcado aumento da somatotropina (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou (IGF-1), 80 ng/mL e 1443 ng/mL respetivamente (Tabela 1).

Dias antes do diagnóstico de gravidez, a doente realizou uma ressonância magnética crânio-encefálica (RMCE), a pedido do médico de família, no contexto das cefaleias, sem que houvesse suspeita de patologia hipofisária e por isso não dirigida a esta. Tivemos acesso à mesma apenas após a primeira consulta, e esta mostrava lesão selar compatível com um macroadenoma hipofisário (21 mm de maior eixo), com marcada invasão do seio cavernoso esquerdo e desvio esquerdo da haste, mas sem compressão do quiasma ou nervos óticos (Fig. 1).

A observação neuro-oftalmológica não mostrou alterações, nomeadamente dos campos visuais.

Foi medicada apenas com insulina detemir para a diabetes gestacional, uma vez que apenas com a intervenção dietética não se atingiram valores ótimos de controlo metabólico.

Optou-se por não se instituir qualquer terapêutica dirigida à acromegalia e ao macroadenoma, tendo sido mantida vigilância oftalmológica regular bem como vigilância de eventual aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas relacionados com a doença. Não houve agravamento das queixas de cefaleias, não se verificaram alterações oftalmológicas, e todas as ecografias obstétricas realizadas foram normais.

O parto ocorreu às 38 semanas, por cesariana, e sem intercorrências. O recém-nascido era do sexo feminino, saudável, com somatometria normal (peso 3650 g, comprimento 49 cm) e sem malformações. A doente amamentou durante dois meses, tendo ocorrido falência espontânea da lactação nesta altura.

A ressonância magnética (RM) hipofisária realizada após o parto não mostrou crescimento do adenoma, tendo de seguida iniciado terapêutica com octreotido 20 mg mensalmente, e posteriormente 30 mg, com redução dos valores de IGF-1, embora sempre acima do intervalo de referência (101-267 ng/mL) (Tabela 2),

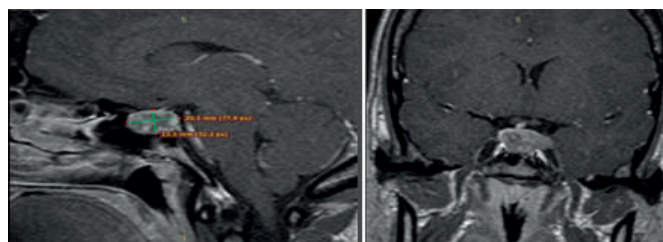


Figura 1. RMCE inicial mostrando macroadenoma hipofisário com invasão seio cavernoso esquerdo

Tabela 2. Evolução do valor de IGF-1 (ng/mL)

Valor de IGF-1 sob terapêutica com análogos somatostatina					
3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	28 meses
884 ng/mL	987 ng/mL	655 ng/mL	578 ng/mL	852 ng/mL	667 ng/mL

com valores de GH também elevados (último 20 ng/mL). Recentemente a terapêutica médica foi alterada para lanreotido 120 mg de 28/28 dias e cabergolina 1 mg por semana.

Foi repetida a RM, aos 12 e 24 meses de tratamento, que mostrou diminuição das dimensões do macroadenoma (maior eixo 16 mm), mantendo contido invasão do seio cavernoso (Fig. 2).

Houve melhoria das alterações fenotípicas, mantendo-se sem disfunção quiasmática e em amenorreia. Um quadro de lombociatalgia levou ao diagnóstico de uma volumosa hérnia disco-lombar, tendo sido submetida a cirurgia. A colonoscopia revelou a existência de um dolico cólon bem como angioectasias no cólon ascendente, sem pólipos ou outras alterações.

Mantém seguimento também na consulta de Neurocirurgia que considera não existir, por enquanto, indicação cirúrgica, dada a marcada extensão ao seio cavernoso esquerdo e a baixa probabilidade de cura. A doente não apresenta, neste momento, comorbilidades ou complicações da doença.

Discussão

A gravidez espontânea numa mulher com acromegalia é incomum, mas, quando ocorre, torna-se um desafio clínico. O diagnóstico da doença numa grávida é mais complexo, e, quando confirmado, suscita várias questões, nomeadamente no que concerne ao efeito da gravidez na atividade da doença, ao tratamento e às possíveis complicações neonatais.^{1,2}

Numa gravidez normal, a secreção de GH está alterada, sendo a GH hipofisária a única a ser produzida durante o primeiro trimestre de gravidez. A partir deste trimestre, a GH placentária constitui a maior parte da GH circulante e doseada no sangue materno, sendo libertada de forma contínua e não pulsátil.³ A GH com origem na placenta é biologicamente ativa e estimula a produção hepática de IGF-1. Na gravidez normal, os níveis de IGF-1 podem estar aumentados mas este aumento é independente da secreção hipofisária de GH.^{4,5} Enquanto no decurso de uma gravidez normal a secreção hipofisária de GH está suprimida pelo aumento fisiológico da produção de IGF-1, tal não acontece numa grávida com acromegalia, onde a secreção hipofisária de GH é autónoma. Quer na grávida sem acromegalia quer na grávida com a doença, os níveis de IGF-1 aumentam ao longo do 2º e 3º trimestres pelo que este não é útil na monitorização da atividade da doença.⁶

De forma a diagnosticar uma acromegalia durante a gravidez, métodos imunológicos de doseamento para avaliar a GH placentária seriam úteis, não estando estes disponíveis na maioria dos laboratórios.³ Um aumento de IGF-1 de 25-50% acima do normal

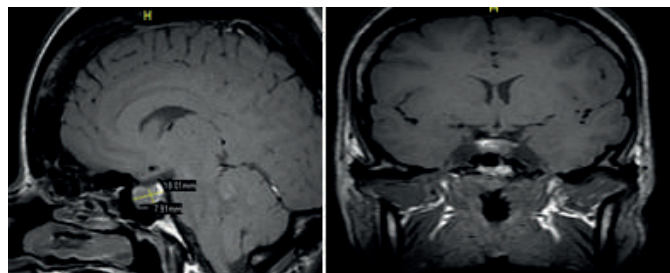


Figura 2. RMCE após 12 meses de tratamento, mostrando redução do tamanho do macroadenoma

para uma mulher não grávida, a natureza pulsátil da secreção de GH e uma prova de estimulação com TRH constituem importantes indícios diagnósticos.^{5,7} Contrariamente ao que acontece nas doentes não grávidas, a prova da hiperglicemia para a GH tem duvidoso valor diagnóstico na gravidez.

A gravidez causa um aumento fisiológico das dimensões da hipófise (até 45%), sendo este mais acentuado em doentes com macroadenomas.⁸ Tal crescimento pode causar cefaleias, alterações da acuidade e campos visuais e, por último e mais raramente, apoplexia hipofisária. Na suspeita de acromegalia numa grávida, a RM selar pode ser efetuada, sobretudo a partir do 1º trimestre, e contribui para o diagnóstico da doença.⁸

Neste caso em particular, os valores de IGF-1 e GH estavam marcadamente elevados (> 50% do limite superior do normal) o que aliado à presença de um adenoma hipofisário e, sobretudo, a um elevado grau de suspeição clínica, pelas alterações fenotípicas e metabólicas, permitiu o diagnóstico da doença.

Uma das principais preocupações numa grávida com acromegalia devido a um macroadenoma hipofisário é o eventual crescimento do adenoma e agravamento dos sintomas, visto que os tumores secretores de GH têm também recetores de estrogénios e, muitas vezes, de PRL. Contudo, na maioria dos estudos disponíveis, e também neste caso em particular, não se verificou crescimento significativo do adenoma hipofisário.⁷ Apesar disso, e pelo risco de crescimento do macroadenoma, deve ser feita uma vigilância regular dos campos visuais.

As principais complicações da acromegalia na grávida são a diabetes gestacional e a hipertensão, devendo estas ser tratadas tal como na restante população.⁹ Na grande parte dos casos, os sinais e sintomas da doença permanecem estáveis durante a gravidez. Para tal parece contribuir o efeito antagonista dos estrogénios sobre a síntese hepática de IGF-1. Nos estudos disponíveis, não parece existir qualquer impacto da doença sobre o desenvolvimento fetal e resultados neonatais.¹⁰

Quando possível, como se verificou neste caso, o tratamento deve ser adiado para o pós-parto. A terapêutica médica durante a gravidez deve ser considerada no caso de haver evidência de crescimento do tumor, manifestado por agravamento das cefaleias ou alteração dos campos visuais. Os análogos da somatostatina, em particular o octreotido, parecem ser seguros. A bromocriptina também já foi usada sem complicações neonatais.¹¹ A cirurgia deve estar reservada para os casos em que há agravamento dos sinais e sintomas da doença e/ou compromisso visual e em que a terapêutica médica não foi eficaz. Nos poucos casos descritos, a prematuridade parece ser a complicação mais frequente da cirurgia.¹²

Existem pouco mais de 100 casos publicados de gravidezes em mulheres com acromegalia, sendo ainda menos aqueles em que o diagnóstico da doença foi feito durante a gravidez. Na nossa pesquisa, encontramos apenas sete casos publicados. Por apresentarem grave compromisso visual, duas grávidas foram submetidas a cirurgia, no 1º e 3º trimestres, e quatro grávidas foram tratadas com bromocriptina, com melhoria clínica e laboratorial. No sétimo caso, não foi instituída terapêutica dirigida à acromegalia durante a gravidez. Uma das grávidas teve diabetes gestacional e pré-eclâmpsia e outra apenas diabetes gestacional. Todos os recém-nascidos eram saudáveis.¹³⁻¹⁷

Neste caso em particular, a gravidez decorreu sem intercorrências bem como o parto e o período neonatal. A diabetes gestacional foi a única complicação da doença, não se tendo verificado agravamento dos sinais ou sintomas da mesma nem evidência de crescimento do macroadenoma hipofisário. A doente manteve-se sem terapêutica durante toda a gestação, tendo esta sido iniciada posteriormente.

Apesar de a doente ainda manter acromegalia ativa, optou-se, em conjunto com a neurocirurgia, por não avançar, para já, para a cirurgia, dada a estabilidade da lesão selar, a ausência de compromisso visual e a marcada invasão do seio cavernoso, havendo risco de complicações e baixa probabilidade de cura cirúrgica. No entanto, a doente mantém-se sob terapêutica médica, com o intuito de se obter um controlo bioquímico da doença e uma diminuição do tamanho do adenoma, tendo em vista a sua remoção cirúrgica.

Conclusão

A gravidez espontânea numa mulher com acromegalia é incomum, pela frequente associação a hipogonadismo e hiperprolactinemia. Apesar de esta doente apresentar um fenótipo típico, queixas de cefaleias, que justificaram o pedido de uma RMCE, e diabetes gestacional, uma das principais complicações da doença, a suspeita e confirmação do diagnóstico de acromegalia só ocorreram quando já estavam decorridas 16 semanas de gestação e após observação na nossa consulta. Tal demonstra a dificuldade e complexidade do diagnóstico da doença, ainda mais difícil numa grávida, visto haver sobreposição de sinais e sintomas entre a acromegalia e a gravidez (cefaleias, aumento ponderal, parestesias, mialgias artralgiás, crescimento dos pés e mãos) e múltiplas alterações hormonais fisiológicas decorrentes desta. Neste caso em particular, a gravidez, parto e período neonatal decorreram sem intercorrências e sem necessidade de terapêutica dirigida à acromegalia, tendo esta sido protelada para o pós-parto.

Apresentações e Prémios

Apresentado como poster no ECE 2015, 16 - 20 May 2015, Dublin, Ireland

Presentations and Prizes

Presented as poster at ECE 2015, 16 - 20 May 2015, Dublin, Ireland

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.

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).

Referências

- Davidoff LM. Hyperpituitarism and hypopituitarism. *Acad Med.* 1940;16:227.
- Molitch ME. Pregnancy and hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1985;312:1364-70.
- Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1171-80.
- Wilson DM, Bennett A, Adamson GD, Nagashima RJ, Liu F, DeNatale ML, et al. Somatomedins in pregnancy: a cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:858-61.
- Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:725-31.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:279-84.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4680-7.
- Gonzalez J, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd L, Villareal J. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85:217-20.
- Berelowitz M, HowGo E. Non-insulin diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text.* New York: Lippincott-Raven; 1996. p.496-502.
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:727-31.
- Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:193.
- Magyar DM, Marshall JR. Pituitary tumors and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132:739-51.
- Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: The role of bromocriptine therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;63:477-8.
- Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:171-3.
- Güven S, Durukan T, Berker M, Basaran A, Saygan-Karamursel B, Palaoglu S. A case of acromegaly in pregnancy: Concomitant transphenoidal adenectomy and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;6:69-71.
- Philippe C, Stéphanie B, Jérôme B, Françoise BC, Thierry B, Christine CR, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4680-7.
- Yosuke U, Isau M, Kuniaki E, Masamichi K, Kohji Y, Takashi F, et al. A Case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. *Endocrine J.* 1997;44:117-20.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Acromegália Sem Localização: Um Caso Clínico



Ana Coelho Gomes^a, Maria Raquel Carvalho^a, Mário Rui Mascarenhas^a

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de março de 2015

Aceite a 24 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Acromegália/diagnóstico

Acromegália/tratamento

Adenoma

Neoplasias Hipofisárias

Ressonância Magnética

R E S U M O

Introdução: A acromegália é causada em mais de 99% dos casos por adenomas hipofisários secretores de de hormona do crescimento. A maioria são macroadenomas, visíveis na ressonância magnética selar. Os microadenomas hipofisários não identificáveis na ressonância magnética são uma etiologia rara de acromegália, assim como a etiologia ectópica.

Caso Clínico: Mulher, 69 anos, com hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidémia mista e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Referenciada a Consulta de Endocrinologia por *habitus* acromegalóide. No exame objectivo realçava-se proeminência frontal, alargamento da pirâmide nasal, prognatismo, diastema e aumento do volume das mãos e dos pés. A avaliação laboratorial basal (três doseamentos) foi compatível com o acromegália, confirmada após prova de tolerância à glicose oral. Restante avaliação hipofisária, nomeadamente prolactinémia, normal. Cromogranina A, insulinémia, dopamina e norepinefrina urinárias e calcitonina normais. Ressonâncias magnéticas selares (3,0 tesla) sem evidência de tumor e tomografia computadorizada torácica, abdominal e pélvica e octreoscan sem evidência de origem ectópica. Ecocardiograma sem alterações, ecografia tiroideia com bócio multinodular, ecografia abdominal com esteatose hepática e colonoscopia com diverticulose sigmoideia e um pólipó sigmoideu, excisado. Iniciou terapêutica mensal com análogo da somatostatina de acção prolongada, com normalização do factor de crescimento semelhante à insulina 1. Quatro anos depois, encontra-se controlada clínica e laboratorialmente e sem efeitos secundários da terapêutica. O tumor permanece sem localização.

Discussão: O presente caso clínico realça que as complicações da acromegália não relacionadas com o efeito compressivo do tumor são independentes do seu tamanho: apesar do tumor permanecer não visualizado, a doente descrita apresenta múltiplas co-morbilidades potencialmente relacionadas com a doença.

Não existe consenso acerca do tratamento para os doentes com acromegália sem evidência de tumor hipofisário, representando um desafio diagnóstico e obrigando à exclusão de etiologia ectópica. Apesar de, em outros estudos, a cirurgia exploratória ter identificado microadenomas não visíveis na ressonância magnética selar, a terapêutica médica permanece uma opção.

Acromegaly Without Localization: A Case Report

A B S T R A C T

Introduction: Growth hormone secreting pituitary adenomas are the cause of acromegaly in over 99% of patients. Most of these tumors are large and almost always visible on sellar magnetic resonance. Acromegaly secondary to a very small pituitary microadenoma not visualized on sellar magnetic resonance is rare, as well as an ectopic source.

Case Report: 69-year-old woman, with hypertension, type 2 diabetes mellitus, mixed dyslipidemia and obstructive sleep apnea syndrome. She was referred to the Endocrinology outpatient department due to acromegaloid features. On examination, she had frontal bossing, enlarged nose, prognathism, diastema and acral enlargement. Laboratory tests (three measurements) were compatible with

Keywords:

Acromegaly/diagnosis

Acromegaly/therapy

Adenoma

Magnetic Resonance Imaging

Pituitary Neoplasms

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anarcgomes@gmail.com (Ana Coelho Gomes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Piso 6

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.017>

1646-3439/© 2017 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/>).

acromegaly, which was confirmed by the oral glucose tolerance test. Prolactin and the other pituitary axis were normal. Chromogranin A, insulin, urinary dopamine and noradrenaline and calcitonin were normal. Sellar magnetic resonances (3.0 T magnet) revealed no pituitary lesion and the body computed tomography and the octreoscan detected no ectopic tumour. The echocardiogram was normal, the thyroid ultrasound suggested a multi-nodular goiter, the abdominal ultrasound revealed liver steatosis and the colonoscopy showed sigmoid diverticulosis and a sigmoid polyp, which was excised. The patient started treatment with a long-acting somatostatin analog, with insulin-like growth factor 1 normalization. Four years later, she is clinically and biochemically controlled and without therapy adverse effects. The tumour remains undetected.

Discussion: This case report reinforces that acromegaly complications not related to tumour compression are independent of its size – though the tumour remains undetected, our patient presents multiple comorbidities possibly related to the disease. Currently, there is no consensus for the treatment of patients with acromegaly and negative pituitary imaging. In fact, it represents a diagnostic challenge since an ectopic etiology although rare must be excluded. Despite in other series surgical exploration identified microadenomas not diagnosed on magnetic resonance, medical treatment remains an option.

Introdução

A acromegalia é uma doença rara, com uma incidência de 2,9 casos por milhão por ano e uma prevalência de 56,5 casos por milhão. É mais frequente no sexo feminino – 70% dos casos – e a idade média de diagnóstico é aos 46 anos.¹

Caracteriza-se por níveis anormalmente elevados de hormona do crescimento (GH) e consequente aumento da produção do factor de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) pelo fígado.² Estes níveis elevados de GH e IGF1 condicionam diversas co-morbilidades, nomeadamente do foro cardiovascular, neurológico, respiratório, reumatológico, endócrino e metabólico. Efectivamente, os seus sinais e sintomas variam desde crescimento das extremidades, edema dos tecidos moles, prognatismo, alteração da glicemia em jejum e hiperhidrose até osteoartrite grave, proeminência frontal, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA) e insuficiência respiratória e cardíaca.³ Os doentes com acromegalia têm ainda uma incidência 2,4 a 2,7 vezes maior de pólipos do cólon que a população em geral, o que aumenta o risco de neoplasia do cólon.⁴

O diagnóstico de acromegalia tem por base a ausência de supressão da GH para níveis inferiores a 1 ng/mL durante a prova de tolerância à glicose oral, após documentação de hiperglicemia durante a mesma, e níveis elevados de IGF1, de acordo com a idade e o sexo.² Mais de 99 % dos casos de acromegalia têm origem em adenomas hipofisários produtores de GH. Os restantes são de etiologia ectópica – tumor ectópico produtor de hormona de libertação da hormona de crescimento (GHRH), tumor hipotalâmico produtor de GHRH ou tumor ectópico produtor de GH.^{2,3}

Desde os primeiros sinais e sintomas de acromegalia até ao diagnóstico da mesma decorre uma média de 8,4 anos.¹ Assim, os adenomas hipofisários que estão na base da acromegalia são frequentemente macroadenomas (> 10 mm), facilmente identificados na ressonância magnética (RM) selar e localmente invasivos à data do diagnóstico.^{2,5} Os microadenomas hipofisários não visíveis na RM selar são uma etiologia rara de acromegalia^{2,3,5,6} – da revisão da literatura efectuada, encontramos apenas sete casos de doentes com acromegalia sem evidência de adenoma hipofisário na RM selar nem de etiologia ectópica, tendo sido os adenomas hipofisários posteriormente identificados durante a exploração cirúrgica da hipófise.

Descreve-se, de seguida, pela sua raridade, um caso clínico de uma doente com acromegalia sem localização do tumor.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 69 anos, caucasiana, cozinheira

reformada, referenciada a consulta externa de Endocrinologia por *habitus* acromegalóide.

Apresentava como antecedentes pessoais DM tipo 2 não insulino-tratada com dez anos de evolução, HTA sob terapêutica com três fármacos anti-hipertensores, dislipidemia mista e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Apesar de não conseguir precisar a data de início da sintomatologia, a doente referia artralguas generalizadas, incapacitantes e de agravamento progressivo, cefaleias frontais quase diárias, de tipo pulsátil e de agravamento recente e DM com mau controlo metabólico essencialmente no ano prévio à referência à consulta. Destacava-se ainda aumento do número de calçado (passou do número 37 para o número 39). Negava alterações da visão ou qualquer outra sintomatologia.

No exame objectivo realçava-se *habitus* acromegalóide, com proeminência frontal, alargamento da pirâmide nasal, prognatismo, diastema e aumento do volume das mãos e dos pés e tiróide aumentada, de consistência nodular (Fig. 1). Sem alterações dos campos visuais, testados por campimetria por confrontação.

A avaliação laboratorial basal foi compatível com o diagnóstico de acromegalia – foram realizados três doseamentos previamente à realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO): GH 1,48, 0,59 e 1,54 ng/mL com IGF1 461, 585 e 455 ng/mL, respectivamente. A restante avaliação hipofisária, nomeadamente valor de prolactina, não apresentava alterações (Tabela 1).

A PTGO com 75 g de glicose apresentou ausência de supressão da GH (GH sempre > 1 ng/mL), tendo confirmado o diagnóstico de acromegalia (Tabela 2).

A RM selar (3,0 tesla) não identificou tumor hipofisário. Os doseamentos de cromogranina A (32,6 µg/L; VR < 100), insulina (insulinemia 14,5 mU/L – VR: 3-25 –, glicemia 120 mg/dL – VR:



Figura 1. Evolução do morfótipo da doente

Tabela 1. Avaliação laboratorial na primeira consulta de Endocrinologia

Parâmetro	Resultado	Valores de Referência
GH (ng/mL)	1,48	< 8,0
IGF-1 (ng/mL)	461	87,0-238,0
TSH (µU/mL)	0,9	0,55-4,78
FT₄ (ng/dL)	1,21	0,80-1,76
ACTH (pg/mL)	28	0-46,0
Cortisol (µg/dL)	13	4,3-23,0
FSH (U/L)	31	23,0-116,3
LH (U/L)	18	15,9-54,0
Prolactina (ng/mL)	2,7	1,8-20,0

70-110), dopamina urina 24 horas (276 µg/24h – VR: 0-498) e norepinefrina urina 24 horas (69,3 µg/24h – VR: 12,1-85,5) foram normais e a tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdômen e pélvis e o octreoscan não evidenciaram origem ectópica da acromegália. Equacionou-se a possibilidade de exploração cirúrgica hipofisária, que foi recusada pela Neurocirurgia, dado a probabilidade de sucesso ser reduzida por não existir imagem de adenoma na RM selar e existir o risco de pan-hipopituitarismo secundário à exploração.

O ecocardiograma transtorácico não revelou alterações, nomeadamente hipertrofia ventricular esquerda nem diminuição da fracção de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo. A ecografia tiroideia identificou glândula tiroideia globalmente aumentada e com vários nódulos, o maior de 18 mm à direita – calcitonina < 2 pg/mL, citologia aspirativa com agulha fina compatível com bócio colóide. A ecografia abdominal apresentou esteatose hepática. A colonoscopia revelou diverticulose sigmoideia e pólipos sessil da sigmoideia, que foi excisado, com o resultado anátomo-patológico de adenoma tubular com displasia de baixo grau.

Iniciou então terapêutica mensal com análogo da somatostatina de acção prolongada (Sandostatina® LAR 20 mg), com subsequente controlo bioquímico (GH 0,13 ng/mL – VR: < 8 ng/mL – e IGF1 188 ng/mL – VR: 87,0-238,0).

Quatro anos depois, apresenta-se clínica e laboratorialmente controlada (GH 0,34 ng/mL – VR: < 8 ng/mL – e IGF1 182 ng/mL – VR: 87,0-238,0) e sem efeitos secundários da terapêutica. Repetiu ecocardiograma transtorácico que revelou ligeira hipertrofia do ventrículo esquerdo com fracção de ejeção sistólica normal e hipertensão pulmonar (HTP) moderada – pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) 55-60 mmHg. Contudo, o tumor permanece sem localização.

Discussão

Independentemente da causa subjacente, a acromegália não tratada ou sub-tratada encontra-se associada a maior morbilidade e diminuição da esperança média de vida.^{7,8} O caso clínico apresentado realça ainda que as complicações da acromegália não relacionadas com o efeito compressivo do tumor são independentes do seu tamanho, uma vez que apesar de o tumor permanecer sem localização, a doente apresenta múltiplas co-morbilidades

Tabela 2. PTGO

Parâmetro	0'	30'	60'
Glicose (mg/dL)	133		
GH (ng/mL)	1,54	1,34	1,75
IGF-1 (ng/mL)	455		

que se associam à acromegália – HTA, DM tipo 2, dislipidemia mista, SAOS, hipertrofia do ventrículo esquerdo, HTP moderada, bócio multinodular, esteatose hepática e polipose cólica. Por este motivo, assim que o diagnóstico de acromegália é estabelecido, devem ser realizados exames imagiológicos para identificar o tumor produtor de GH e estabelecer a terapêutica a efectuar. Uma vez que em mais de 99% dos casos a acromegália tem origem em adenomas hipofisários, o primeiro método de imagem a ser realizado é a RM selar (com e sem contraste), com identificação na quase totalidade dos casos do adenoma hipofisário quando este se encontra presente. Alguns estudos sugerem a utilização da RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com 1,2 mm de espessura de corte quando um adenoma hipofisário não é identificado na RM selar convencional, já que esta apresenta maior sensibilidade para a identificação de adenomas de menores dimensões.^{9,10} Se a RM selar convencional e a RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com cortes finos não evidenciarem lesão hipofisária, deve solicitar-se uma TC do tórax, abdômen e pélvis (com e sem contraste) para avaliar a existência de possível tumor ectópico produtor de GHRH ou de GH.²

A cirurgia transfenoidal para remoção dos adenomas produtores de GH é considerada a terapêutica *gold-standard* para a acromegália com origem em adenomas hipofisários visíveis na RM selar, uma vez que é segura, verifica-se preservação da função hipofisária na maioria dos casos e pode ser curativa, dependendo a taxa de cura das características do doente e da experiência do cirurgião. As taxas de cura descritas na literatura variam entre 42 e 76% e dependem do tamanho do tumor, existência de infiltração do seio cavernoso, níveis pré-operatórios de GH e de IGF1 e experiência do cirurgião. Quanto mais pequeno for o tumor, maior a probabilidade de cura, sendo os tumores pequenos e não invasivos (microadenomas) os mais prováveis de obterem remissão bioquímica. Níveis basais de GH inferiores a 45 ng/mL são preditores de maior remissão bioquímica pós-cirurgia.^{11,12} A experiência do cirurgião e da equipa cirúrgica é um dos factores mais importantes, sendo que diversos estudos têm demonstrado que os cirurgiões que realizam cirurgia hipofisária com mais frequência, apresentam uma maior taxa de remissão bioquímica.^{2,11,12} A terapêutica médica e a radioterapia constituem outras opções terapêuticas.¹³ Apesar da terapêutica médica originar controlo bioquímico (normalização da IGF1) em mais de 90% dos doentes com acromegália, a redução das dimensões do tumor não é significativa na maioria dos casos (num estudo recente, verificou-se redução tumoral em 16,9% dos sujeitos).¹⁴ Para além disso, a terapêutica médica é uma terapêutica a longo-prazo, pode associar-se a efeitos secundários e apresenta um custo elevado. A radioterapia (quer fraccionada quer radiocirurgia estereotáxica) encontra-se associada a uma normalização da GH e IGF1 em cerca de 50% dos casos. Contudo, este controlo bioquímico não é imediato, ocorrendo antes ao longo de vários anos e sendo necessária a terapêutica médica como adjuvante durante esse período. Dependendo do tempo de seguimento, pode surgir hipopituitarismo em cerca de 25 a 50% dos doentes submetidos a radioterapia. Assim, a cirurgia é considerada a terapêutica de eleição na quase totalidade dos doentes com adenomas produtores de GH visíveis na RM selar.² Contudo, não existe consenso relativamente à terapêutica dos doentes com acromegália sem evidência de adenoma hipofisário na RM nem evidência de etiologia ectópica.

Da revisão da literatura realizada, encontramos sete doentes com acromegália sem evidência de adenoma hipofisário na RM selar nem localização de tumor ectópico, tendo os adenomas hi-

po-fisários sido diagnosticados posteriormente durante a exploração cirúrgica transfenoidal da hipófise: três doentes com adenomas de 6, 7 e 10 mm respectivamente, descritos em 1990 por Doppman *et al* (apenas um dos três doentes realizou RM selar com contraste, tendo os outros dois apenas efectuado RM selar sem contraste, sem sensibilidade adequada para o diagnóstico de microadenomas); um doente com um adenoma de 9 mm, descrito em 2009 por Daud *et al* (havia realizado RM selar com e sem contraste, incluindo aquisições com cortes finos e gradiente-eco reduzido); cinco doentes com microadenomas hipofisários, descritos em 2010 por Lonser *et al* (um dos doentes desta série foi o doente descrito por Doppman *et al*); um doente com microadenoma, descrito em 2011 por Khandelwal *et al* (havia realizado RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com cortes finos e com contraste).^{2,3,5,15} Verificou-se identificação e remoção completa do tumor durante a exploração cirúrgica hipofisária, com remissão bioquímica em todos os doentes.

Estes casos sugerem a exploração cirúrgica hipofisária como terapêutica para os doentes com acromegalia sem evidência de adenoma hipofisário nem de lesão ectópica, uma vez que em todos eles se verificou um procedimento eficaz, com pouca morbilidade e sem mortalidade e com remissão bioquímica. Contudo, a terapêutica médica permanece uma opção, uma vez que é menos invasiva e leva frequentemente ao controlo bioquímico – tal como referido anteriormente, verifica-se normalização da IGF1 em mais de 90% dos doentes. No caso da doente apresentada neste artigo, e após discussão com a Neurocirurgia, que, dado o risco/benefício, considerou não existir indicação para exploração cirúrgica, esta tem-se mantido sob terapêutica médica com análogos da somatostatina, permanecendo com controlo bioquímico da doença e sem efeitos secundários à terapêutica. A RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com 1,2 mm de espessura de corte, não realizada na doente apresentada, poderá eventualmente identificar um adenoma hipofisário até agora não visível.

Apesar de raro, não podemos excluir a hipótese de um tumor neuroendócrino oculto produtor de GHRH (ou menos frequentemente de GH) ser a causa da acromegalia na doente apresentada.

Os tumores neuroendócrinos são tumores com origem nas células enterocromafins do sistema neuroendócrino, que habitualmente apresentam boa diferenciação e um crescimento lento. Por este motivo são detectados já tardiamente, não sendo rara a existência de metástases aquando do diagnóstico.¹⁶ Contudo, também há formas indiferenciadas e altamente malignas. A imunoreactividade para GHRH foi descrita em diversos tumores neuroendócrinos, nomeadamente tumores carcinóides, pancreáticos, de pequenas células do pulmão, do endométrio, supra-renais e feocromocitomas.¹⁵ Destes, os carcinóides brônquicos e os tumores neuroendócrinos pancreáticos são as causas mais frequentes de secreção de GHRH.^{17,18}

Os sinais e sintomas da acromegalia de etiologia ectópica são em tudo semelhantes aos da acromegalia com origem em adenomas hipofisários produtores de GH. Contudo, podem co-existir sinais e sintomas específicos, relacionados com a localização do tumor – nomeadamente icterícia ou tosse – ou com a co-secreção de outras hormonas – insulina, gastrina, somatostatina, glicagina, calcitonina, polipéptido pancreático, serotonina, dopamina ou norepinefrina.^{16,17}

Do ponto de vista bioquímico, a elevação basal da GH e IGF1 e a ausência de supressão da GH na PTGO é idêntica à existente na acromegalia de origem hipofisária. No entanto, a resposta exagerada à estimulação com TRH (aumento superior a 50 % do

nível basal) e a ausência de resposta à estimulação com GHRH, a existência de hiperprolactinémia concomitante (as células lactotróficas hipofisárias são estimuladas pela GHRH) e a elevação de GHRH no sangue periférico são características que podem sugerir a presença de um tumor ectópico produtor de GHRH.^{16,18}

A RM hipofisária dos doentes com acromegalia de etiologia ectópica varia desde normal, a hiperplasia hipofisária, hiperplasia esta que, por vezes, tem características indistinguíveis dos adenomas hipofisários.^{14,17,19} O octreoscan, com uma elevada sensibilidade (67-100%), consegue detectar a maioria dos tumores neuroendócrinos maiores que 1 cm produtores de GHRH. Contudo, para tumores de menores dimensões, a tomografia de emissão de positrões (PET) com ⁶⁸Ga-DOTA NOC (DOTA-1Nal-3 octreotide) apresenta maior sensibilidade (89,5%).²⁰

A doente do caso clínico descrito apresenta acromegalia sem visualização do tumor, o que coloca a hipótese de existir secreção ectópica de GHRH ou de GH. Contudo, não tem sintomatologia relacionada com uma eventual localização de tumor ectópico nem com co-secreção hormonal, apresenta doseamentos de cromogranina A, insulina, dopamina e norepinefrina urinárias, calcitonina e prolactina normais e a TC do tórax, abdómen e pélvis e o octreoscan não revelaram evidência de etiologia ectópica nem de secundarização.

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.

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).

Referências

1. Paiva I. Acromegaly – Portuguese Epidemiology Data. Abstract Book of the 88th Annual Meeting of the American Endocrine Society. 2006; 784.

2. Lonser R, Kindzelski B, Mehta G, Jane J, Oldfield E. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4192-6.
3. Khandelwal D, Khadgawat R, Mukund A, Suri A. Acromegaly with no pituitary adenoma and no evidence of ectopic source. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15:250-2.
4. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Aréchiga N, Mercado M. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:306094.
5. Daud S, Hamrahian A, Weil R, Hamaty M, Prayson R, Olansky L. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary.* 2011; 14:414-7.
6. Fibbi B, Maggioli C, Vannucci L, Feo M, Petrone L, Cilotti A, et al. A case of acromegaly without clear evidence of pituitary adenoma or ectopic GH/GHRH secreting tumors. *Endocrine Abstracts.* 2012; 29:349
7. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:667-74.
8. Melmed S, Casanueva A, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013; 16:294-302.
9. Davis MA, Castillo M. Evaluation of the pituitary gland using magnetic resonance imaging: T1-weighted vs. VIBE imaging. *Neuroradiol J.* 2013; 26:297-300.
10. Weyzel SG, Johnson G, Tan AGS, Cha S, Knopp EA, Lee VS, et al. Three-dimensional, T1 weighted gradient-echo imaging of the brain with a volumetric interpolated examination. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23:995-1002.
11. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol.* 2005; 152:379-87.
12. Demir O, Gedik V, Corapcioglu D, Emral R, Unlu M, Erdogan M, et al. Improvement in remission rates of the first operation in acromegalic patients. *Turk Neurosurg.* 2012; 22:645-50.
13. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933-51.
14. Neggens SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Fielders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3644-52.
15. Doppman JL, Miler DL, Patronas NJ, Oldfield EH, Merriam GR, Frank SJ, et al. The diagnosis of acromegaly: value of inferior petrosal sinus sampling. *Am J Roentgenol.* 1990; 154:1075-7.
16. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013; 43:293-302.
17. Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumours secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary.* 2006; 9:221-9.
18. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): A French Nationwide Series of 21 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2093-104.
19. Jager CM, Heide LJM, Van den Berg G, Wolthuis A, Van Schelven WD. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone secreting carcinoid tumour of the lung: the effect of octreotide treatment. *Neth J Med.* 2007; 65:263-6.
20. Boeno N, Nabinger P, Schmitt V. Revisão comparativa dos ⁶⁸Ga-DOTA-peptídeos. *Alasbimn J.* 2014.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Feocromocitoma Normotensivo de Apresentação Crítica



Raquel Espírito Santo^a, Lurdes Matos^a, Teresa Sabino^a, Paula Tavares^b, José Mário Coutinho^b, Ana Agapito^a

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^bServiço de Cirurgia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de maio de 2016

Aceite a 10 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Cardiomiopatias

Feocromocitoma

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais

Pressão Sanguínea

Keywords:

Addison Adrenal Gland Neoplasms

Blood Pressure

Cardiomyopathies

Pheochromocytoma

R E S U M O

Introdução: O feocromocitoma é uma entidade rara de apresentação clínica variável e grande capacidade de simulação diagnóstica. A apresentação inicial sob formas graves e pouco comuns pode dificultar o diagnóstico e protelar a terapêutica correta. O quadro clínico depende do tipo e padrão de libertação de catecolaminas, com normotensão evidenciada em 5-15% dos casos.

Caso Clínico: Os autores apresentam o caso de uma mulher de 40 anos, com antecedentes de paroxismos e cardiomiopatia peripartum, com normotensão documentada (06/2007). Foi observada no contexto de insuficiência respiratória aguda, tendo sido constatada cardiomiopatia dilatada com falência cardíaca (05/2013). Em tomografia computadorizada torácica foi revelada uma massa suprarrenal esquerda, cujos exames complementares confirmaram ser feocromocitoma.

Discussão: Assistiu-se a recuperação completa da cardiomiopatia e evolução favorável, após atitudes diagnóstica e terapêutica adequadas.

Normotensive Pheochromocytoma Critical Presentation

A B S T R A C T

Introduction: Pheochromocytoma is a rare clinical disorder with great variability of the clinical onset, mimicking a variety of conditions. The initial presentation under severe and unusual shapes can make diagnosis difficult and delaying proper therapy.

Case Report: The clinical presentation depends on the magnitude of secretion and the nature of circulating catecholamines. Normotension is described in 5-15% of patients.

The authors report the case of a 40-year-old woman who had a past medical history of peripartum cardiomyopathy and paroxysms, with documented normotension (06/2007). The patient was observed due to acute respiratory insufficiency, diagnosed with dilated cardiomyopathy complicated by heart failure (05/2013). Thoracic computed tomography revealed a left adrenal mass, and further evaluation established the diagnosis of pheochromocytoma.

Discussion: Symptomatic improvement and reversal of cardiomyopathy were documented, after proper diagnosis and treatment.

Introdução

O feocromocitoma é um tumor raro, com origem nas células cromafins da medula suprarrenal que ocorre em 90% dos casos de forma esporádica e unilateral.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anaraquel.ces@gmail.com (Raquel Espírito Santo)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital Curry Cabral

Rua da Beneficência, N° 8

1069-166 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.014>

1646-3439/© 2017 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/>).

A incidência anual é de 2-8 casos por milhão, podendo ocorrer em qualquer idade, mas sendo mais frequente entre a 4ª e a 5ª década de vida, afetando igualmente ambos os sexos.¹

O quadro clínico depende do padrão de síntese e libertação hormonal, de diferenças individuais na sensibilidade às catecolaminas e dos efeitos cardiovasculares, viscerais e metabólicos destas.²

Estão descritas várias formas não clássicas de apresentação de feocromocitoma, nomeadamente abdómen agudo, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, edema pulmonar agudo, cardiomiopatia e falência multiorgânica.³

O feocromocitoma afeta 0,2 a 0,6% da população hipertensa.⁴ A hipertensão arterial (HTA) pode ser paroxística (50%), persistente (50%), ligeira ou severa, frequentemente resistente à terapêutica.^{1,5}

A normotensão é pouco habitual, estando descrita em cerca de 5-15% dos casos.⁴ Alguns doentes apresentam paroxismos, refletindo a secreção excessiva de catecolaminas, podendo manifestar-se por taquicardia paroxística (percebida pelo doente como palpitações), tremor, hipersudorese e palidez facial.⁶ Apresenta-se um caso clínico que ilustra essa realidade.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 40 anos de idade, deu entrada no serviço de urgência a 17/05/2013 por falência respiratória aguda, precedida de quadro de náuseas, dispneia e expectoração hemoptoica de instalação súbita após massagem abdominal realizada num centro de estética. Ao exame objetivo apresentava-se taquipneica com tiragem supraclavicular. Pressão arterial (PA) 88/50 mmHg, frequência cardíaca (FC) 129 bpm, frequência respiratória 35 cpm, saturação de oxigénio em ar ambiente 85%. Auscultação cardíaca: taquicardia, sem sopros; auscultação pulmonar: ferveiros crepitantes na metade inferior de ambos os campos pulmonares. Exames complementares: gasimetria arterial (FiO₂ 100%): acidose metabólica compensada. Electrocardiograma: taquicardia sinusal, infradesnivelamento do segmento ST V4-V6; radiografia do tórax: diminuição da permeabilidade parenquimatosa na metade inferior de ambos os campos pulmonares. Estudo laboratorial: leucócitos $13,4 \times 10^9$ (65,13% neutrófilos), troponina I 0,16 ng/mL [$< 0,06$], mioglobina 536,1 ng/mL [14,3-65,8], D-dímeros 4751 U/L [< 230]. Por suspeita de tromboembolismo pulmonar, realizou angio-tomografia computadorizada (TC) torácica que afastou essa hipótese (Fig. 1). Foi admitido quadro de insuficiência respiratória aguda de etiologia indeterminada e transferida para a unidade de cuidados intensivos. A situação clínica agravou-se, assistindo-se a episódio autolimitado de hipotensão (pressão arterial sistólica de 45 mmHg) e bradicardia, acompanhado de dessaturação, com necessidade de suporte dopaminérgico e ventilação mecânica não invasiva, com boa resposta. O ecocardiograma revelou dilatação bi-ventricular, com má função sistólica global, fração de ejeção de 20%. Transferida para o serviço de Cardiologia a 18/05/2013: medicada com lisinopril e carvedilol, assistiu-se a melhoria progressiva clínica e ecocardiográfica. Documentou-se por ecocardiograma e ressonância magnética (RM) cardíaca, re-

cuperação total da cardiomiopatia ao 6º dia de internamento. Para melhor esclarecimento da lesão referida em TC, foi efetuada RM do abdómen, que evidenciou uma volumosa lesão expansiva na glândula suprarrenal esquerda com cerca de 5 cm de diâmetro, com hiperintensidade de sinal em T2, sugestiva de tumor medular suprarrenal. Foi transferida para o serviço de Endocrinologia para continuação da investigação e orientação terapêutica a 06/06/2013. Nos antecedentes pessoais, referência a períodos de palpitações, tremor, sudorese, palidez facial e sensação de lipotimia, sem fator desencadeante aparente, com mais de 10 anos de evolução, com normotensão documentada na altura dos paroxismos. Aos 35 anos (junho/2007), enquanto grávida de 25 semanas, internamento por edema agudo do pulmão, acompanhado de aumento da enzimiologia cardíaca. À data realizou estudo ecocardiográfico que revelou cardiomiopatia, e estudo serológico e autoimune negativos. Perfil hemodinâmico descrito sempre como normotensivo. Admitida então miocardite grávida/cardiomiopatia *peripartum*, assistindo-se a melhoria do quadro com recuperação completa da função cardíaca, e parto eutócico às 37 semanas de gravidez, que decorreu sem complicações. Sem documentação de diabetes gestacional.

Seguida em consulta de Cardiologia após o parto, realizou estudo com Holter e monitorização ambulatória da pressão arterial, tendo sido decidido não iniciar terapêutica com beta-bloqueante, por documentação de perfil hemodinâmico tendencialmente hipotensivo. Antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente HTA, HTA refratária, patologia cardíaca ou morte súbita.

Durante o internamento no serviço de Endocrinologia manteve-se assintomática, e continuou medicada com carvedilol 3,125 mg id por indicação da Cardiologia, com PA sistólica compreendida entre 77 e 108 mmHg, PA diastólica entre 54 e 75 mmHg e FC entre 51 e 80 bpm. Estudo laboratorial: metanefrinas urinárias (U) 6116 ug/dia [162-527], normetanefrinas U 1462 ug/dia [162-527], adrenalina U 159,8 ug/dia [1,7-22,4], noradrenalina U 93,7 ug/dia [12,1-85,5], dopamina U 434 mg/dia [6,5-498]. Estudo do metabolismo fosfo-cálcico sem alterações. Os dados laboratoriais e as alterações encontradas na RM abdominal e cintigrafia corporal com ¹²⁵I-metaiodobenzilguanidina (Fig. 2), permitiram concluir por feocromocitoma na dependência da glândula suprarrenal esquerda. Iniciou terapêutica com fenoxibenzamina 10 mg 2 id e expansão do volume plasmático (hidratação e dieta hipersalina), com manutenção do mesmo perfil hemodinâmico normo/hipotensivo. Decorridos 11 dias, foi submetida a suprarrenalectomia esquerda por via laparoscópica (18/6/2013). Descrito pico hipertensivo pela anestesiologia, PA 210/130 mmHg, que reverteu

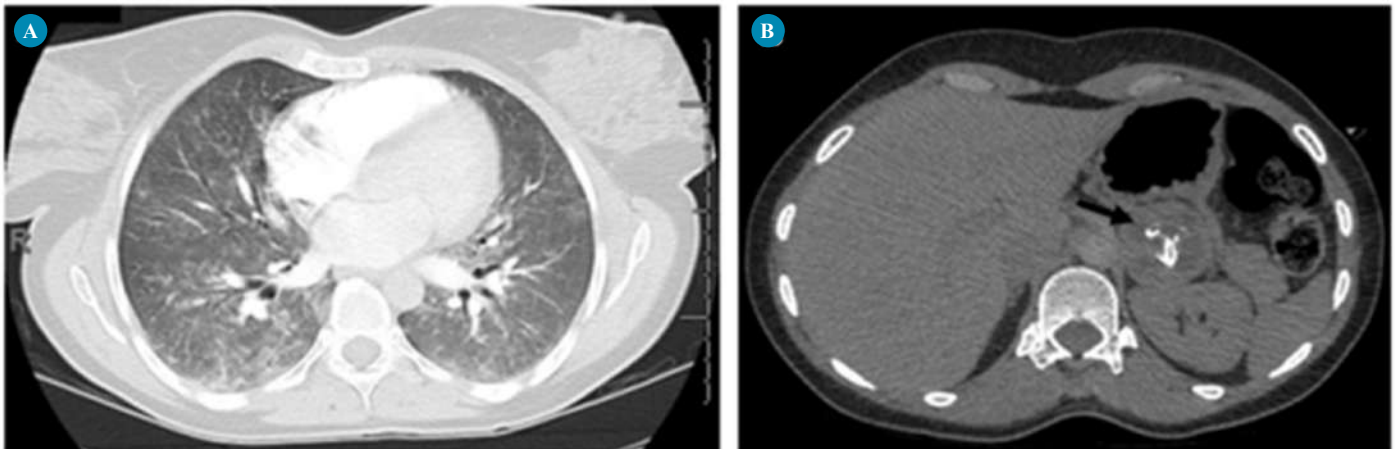


Figura 1. Angio-TC torácica. **A)** Extenso infiltrado pulmonar bilateral alveolar confluyente centrilobular, associado a densificação difusa do espaço claro pulmonar em vidro despolido. **B)** Lesão aparentemente quística complexa, parcialmente calcificada, com cerca de 44 mm, imediatamente anterior ao rim esquerdo.

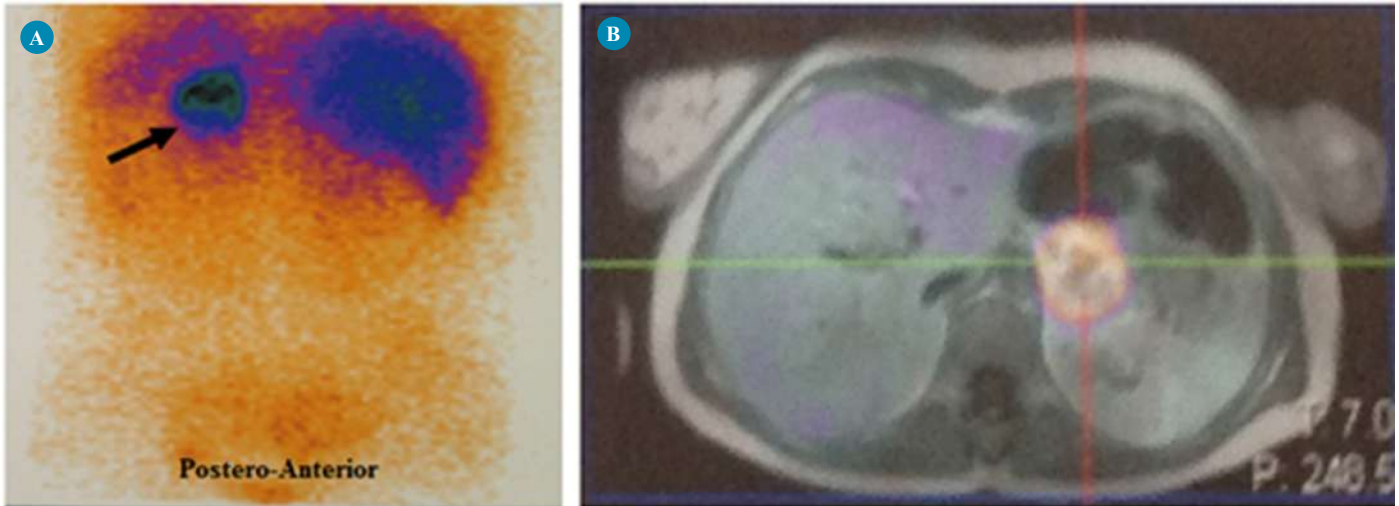


Figura 2. Cintigrafia corporal com ^{123}I -MIBG. **A)** Foco de hiperfixação em projeção sobre a loca suprarrenal esquerda; **B)** Imagens de fusão tomográfica SPECT/RM.

após terapêutica, sem outras intercorrências de relevo. O estudo anatomopatológico confirmou tratar-se de feocromocitoma, com ausência de fatores que predisponham a eventual comportamento agressivo (Fig. 3). Após a cirurgia, manteve-se assintomática, com avaliação bioquímica sem alterações: metanefrinas U 80 ug/dia, normetanefrinas U 313 ug/dia. O estudo genético realizado foi sequencial e não revelou mutações germinais nos genes codificadores das subunidades do complexo succinato-desidrogenase (SDHB, SDHD, SDHC), TMEM 127 (proteína transmembranar 127), VHL e RET.

Discussão

A apresentação clínica do feocromocitoma depende principalmente do tipo e padrão de libertação de catecolaminas.⁷

A normotensão está descrita em 5-15% dos casos, constatando-se particularmente nos incidentalomas suprarrenais, síndromes familiares, tumores produtores de dopamina, tumores de reduzida dimensão ou grandes tumores quísticos no interior dos quais as catecolaminas são metabolizadas e fracamente libertadas.^{4,5}

A ausência da correlação entre os níveis circulantes de catecolaminas e os valores de pressão arterial pode ser explicada por diversos mecanismos, nomeadamente: 1) diferenças individuais na sensibilidade dos vasos às catecolaminas; 2) diminuição da sensi-

bilidade dos recetores adrenérgicos às catecolaminas, mecanismo conhecido por “down-regulation” dos recetores; 3) resposta adaptativa com diminuição da volémia, secundária à vasoconstrição mantida; 4) secreção de substâncias vasodilatadoras pelo tumor, que modificam a resposta dos vasos às catecolaminas (adrenomedulina, péptidos natriuréticos, óxido nítrico, dopamina).^{2,5,8,9}

No caso que descrevemos, constata-se uma franca elevação de adrenalina e seu metabolito urinário, com uma secreção de noradrenalina comparativamente mais baixa. Tumores predominantemente secretores de adrenalina podem cursar com hipertensão episódica ou mesmo hipotensão.¹⁰

Os paroxismos adrenérgicos podem ser desencadeados por inúmeros fatores, e neste caso, a massagem abdominal parece ter sido determinante.

A cardiomiopatia induzida por catecolaminas constitui uma complicação rara e é excecionalmente a manifestação inicial de feocromocitoma.^{11,12} Apresenta-se normalmente com padrão de cardiomiopatia dilatada.¹² Poderá complicar-se de edema agudo do pulmão, choque cardiogénico, acidose metabólica e disfunção multiorgânica.¹³ A evolução da função ventricular é variável, podendo reverter e normalizar em dias a meses, mas em alguns casos persiste dilatação cardíaca e redução da fração de ejeção.¹⁴

No presente caso clínico, as crises de palpitações, sudorese, palidez e mau-estar, reportadas pela doente nos 10 anos anteriores, provavelmente correspondiam a paroxismos. Ainda, o quadro clínico de edema agudo do pulmão e cardiomiopatia, ocorrido 6 anos antes no decurso da gravidez, já era evocador de feocromocitoma. O feocromocitoma está descrito em 0,002% das gravidezes. Quando não reconhecido atempadamente associa-se a uma taxa de mortalidade fetal e materna elevada, de 40 a 50%. Em cerca de 20% dos casos, o diagnóstico não é feito ante-parto.¹⁵ Os riscos para o feto devem-se aos efeitos vasoconstritores das catecolaminas na circulação utero-placentária. A altura do parto é um momento crítico, uma vez que a palpação abdominal, contrações uterinas, movimento fetal e a administração de fármacos, conferem susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de uma crise.^{15,16} Destacamos a singularidade deste caso, pela inexistência de complicações materna e fetal no período peri-parto.

A preparação pré-operatória dos doentes com feocromocitoma é fundamental, pretendendo-se a estabilização hemodinâmica, a evicção de paroxismos e de hipovolémia, que poderão ocorrer no decurso do ato cirúrgico.⁵ Alguns autores consideram que pode

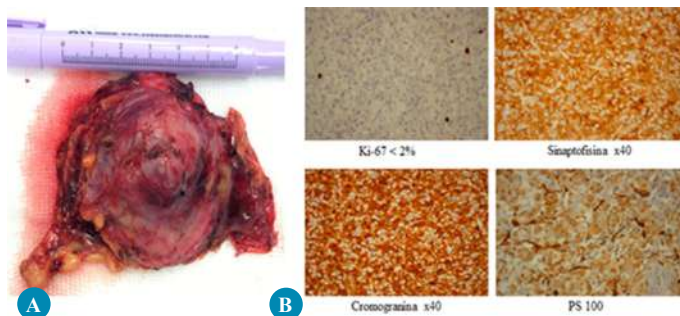


Figura 3. **A)** Peça operatória de suprarrenalectomia com 7 x 4 x 4 cm (em secção, identificado tumor com 5 cm de maior eixo, limites bem definidos, sem invasão dos tecidos extra-adrenais). **B)** Lâminas de histologia de feocromocitoma: índice de Ki-67 inferior a 2%. Presença de 2 a 3 mitoses por 50 campos de grande ampliação (x 40). Não se observam trombozes vasculares. Positividade para cromogranina, sinaptofisina e PS 100.

ser dispensada a preparação pré-operatória nos feocromocitomas normotensivos.^{9,17} No entanto, de acordo com o consenso internacional de feocromocitomas e paragangliomas, a administração de agentes alfa-bloqueantes e/ou bloqueadores dos canais de cálcio, está indicada nestes casos.¹⁸

No caso que descrevemos, a instituição de fenoxibenzamina na dose de 10 mg 2 id, não se associou a alteração significativa do perfil hemodinâmico nem a efeitos secundários. Procedeu-se a expansão do volume plasmático, e o período peri-operatório decorreu sem intercorrências de relevo.

Mutações germinativas são encontradas em cerca de 35-40% dos casos de feocromocitoma.¹⁹ Neste caso, o estudo genético realizado foi negativo. A pesquisa de mutações está indicada sempre que o diagnóstico seja efetuado em idade jovem (inferior a 45 anos), na doença bilateral, multifocal, recorrente, maligna e perante história familiar positiva.²⁰ Alguns autores defendem mesmo que todos os doentes com feocromocitoma, ainda que aparentemente esporádico, realizem estudo genético.^{18,19}

No presente caso, atendendo à ocorrência do feocromocitoma em idade jovem e à possibilidade de recorrência e/ou metastização, o seguimento deverá ser mantido por toda a vida, devendo ser realizado rastreio bioquímico anual.^{18,19}

Conforme ilustrado, o feocromocitoma é uma entidade com significativa capacidade de simulação diagnóstica e a apresentação inicial sob uma forma grave e pouco comum dificultou o diagnóstico. É fundamental estar alerta para a possibilidade de feocromocitoma, uma vez que a instituição de um tratamento adequado e o diagnóstico atempado poderão evitar um desfecho fatal.

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.

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).

Referências

1. Reische N, Peczkowska M, Januszewicz A, Newmann HPH. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9.
2. Pereira MA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:751-75.
3. Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:121-8.
4. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:295-311.
5. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:99-111.
6. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma – recent progress in its management. *Br J Anaesth.* 2000;85:44-57.
7. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4346-54.
8. Smircić L, Susković T, Ferencić Z. Pheochromocytoma without hypertension. *J Intern Med.* 1994;235:373-4.
9. Agarwal A, Gupta S, Mishra AK, Singh N, Mishra SK. Normotensive pheochromocytoma: institutional experience. *World J Surg.* 2005;29:1185-8.
10. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Related Cancer.* 2007;14:935-56.
11. Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:244-6.
12. Álvarez J, Mancha I, Vivancos R, Vázquez F, Oliveira G, Mora M, et al. Feocromocitoma e insuficiência cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:81-3.
13. Rui M, Rosa N, Pidal A, Resende M, Fernandes AP, Agapito A, et al. Feocromocitoma: uma causa rara de choque e falência multiorgânica. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:43-8.
14. Ressler B. Contribution of α - and β -adrenergic mechanisms to the development of pulmonary edema. *Scientifica.* 2012;2012:829504
15. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:143-50.
16. Kiroplatis K, Kamaroudis A, Andronikou A, Reklou A, Kokkonis D, Petras P, et al. Dealing with pheochromocytoma during the first trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:439127.
17. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol.* 2011;165:365-73.
18. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
19. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-G10.
20. Ferreira MA, Vilaverde J. A genética dos feocromocitomas e paragangliomas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014;9:29-35.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Falência Supra-Renal Secundária a Neoplasia do Pulmão Metastizada



Ana Filipa Martins^{a,*}, Cátia Albino^b, Ana Bento Rodrigues^b, Sónia do Vale^{a,c}, João Martin Martins^{a,c}, Carlos Machado e Costa^b

^aServiço de Endocrinologia, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^bServiço de Medicina 1, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^cClínica Universitária de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de novembro de 2015

Aceite a 08 de julho de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Doença de Addison

Insuficiência da Suprarrenal Metástase Neoplásica

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais/secundário

Neoplasias dos Pulmões

R E S U M O

A auto-imunidade e as doenças infecciosas são actualmente as principais causas de insuficiência supra-renal (ISR) primária em todo o mundo. Todas as outras causas são raras. Entre elas, a metastização das glândulas supra-renais (SR) está descrita em 3% das autópsias de doentes oncológicos ou não. O tumor primário localiza-se geralmente na mama ou no pulmão. Apenas em 1% dos casos a doença metastática determina ISR.

Um homem com 68 anos de idade, com diagnóstico prévio de enfisema pulmonar, sem medicação habitual, foi observado no serviço de urgência de um hospital central por diarreia, vômitos, vertigem e três episódios de lipotimia nas quatro semanas anteriores. Referia ainda prostração, astenia e perda de 8 kg nos seis meses anteriores. A avaliação analítica realizada sugeriu o diagnóstico de ISR, confirmado pela prova do tetracosactido. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) cervicotoracoabdominopélvica (CTAP) que evidenciou nódulos sólidos hipodensos em ambas as SR, com 2 x 2 cm à direita e 2 x 1 cm à esquerda, com 6 e 11 unidades Hounsfield, respectivamente. A possibilidade de etiologia tuberculosa foi refutada por ensaio de libertação de interferon gama (*interferon gamma release assay*) negativo. A biópsia da glândula SR esquerda sob controlo ecográfico revelou tecido compatível com metástase de adenocarcinoma, possivelmente de origem pulmonar, cuja existência foi confirmada por tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography*, PET), que fixou uma lesão pulmonar espiculada subpleural no lobo superior direito não evidente na TC. O doente encontra-se actualmente em quimioterapia com cisplatina e docetaxel, com citorredução das metástases SR e do tumor primário. A função SR encontra-se controlada com hidrocortisona 20 mg/dia e fludrocortisona 0,1 mg/dia.

A ISR foi a primeira manifestação de malignidade pulmonar no caso apresentado. As lesões secundárias foram identificadas antes do tumor pulmonar, o que está descrito em cerca de 6% das lesões metastáticas supra-renais. A TC não identificou o tumor primário pulmonar. As características tomodensitométricas das metástases não eram suspeitas. A biópsia das mesmas foi essencial para o diagnóstico definitivo. A PET-FDG foi determinante na identificação do carcinoma do pulmão.

Adrenal Insufficiency Secondary to Metastatic Lung Cancer

A B S T R A C T

Autoimmunity and infectious diseases are the main causes of primary adrenal failure worldwide. All the other causes are extremely rare. Among them, adrenal glands metastization is reported in about 3% of oncologic and non-oncologic patients' autopsies. Breast and lung cancers are the most common primary tumors. Adrenal failure is identified in only 1% of these adrenal lesions.

A 68-year-old Caucasian male, previously diagnosed of pulmonary emphysema, under no daily medication, was admitted in an Emergency room because of diarrhea, vomits, dizziness and three lipothymia episodes for four weeks. Prostration, adynamia and loss of 8 kg during the previous six months were also reported. Analytic evaluation suggested the diagnosis of primary adrenal failure,

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anafmartins@gmail.com (Ana Filipa Martins)

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Santa Maria

6º piso

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.041>

1646-3439/© 2017 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:

Addison Disease
 Adrenal Gland Neoplasms/secondary
 Adrenal Insufficiency
 Lung Neoplasms
 Neoplasm Metastasis

which tetracosactide test confirmed. Cervicoabdominopercic computerized tomography (CTAP-CT) identified hypodense lesions in both adrenals, 2 x 2 cm in the left gland and 2 x 1 cm in the right one, of 6 and 11 Hounsfield units, respectively. Interferon gamma release assay excluded tuberculosis. Left adrenal was biopsied under echographic control and identified a lesion suggestive of lung adenocarcinoma metastasis. Positron emission tomography (PET) scan hyperfixated a subpleural speculated right lung lesion not identified in the CT. The patient is being treated with cisplatin and docetaxel, with size reduction of both primary and metastatic lesions. Hydrocortisone 20 mg per day and fludrocortisone 0.1 mg per day were prescribed as hormonal replacement.

Adrenal failure was the first manifestation of lung malignancy. Adrenal metastases were identified prior to lung cancer, what is reported in about 6% of the adrenal metastatic lesions. CT scan did not identify the lung tumour. Furthermore tomodensitometric characteristics were not suspicious. Adrenal biopsy was essential to establish the diagnosis. PET-FDG scan was crucial to the identification of the lung carcinoma.

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1855 por Thomas Addison,¹ a insuficiência supra-renal (ISR) primária tem actualmente uma prevalência estimada em cerca de 115 por milhão de habitantes na Europa Ocidental,² com cerca de cinco novos casos diagnosticados por milhão de habitantes todos os anos.³ Em Portugal esperase, por isso, uma prevalência de aproximadamente 1150 casos, assim como uma incidência de 50 novos casos a cada ano.

Por oposição às formas secundária e terciária, na ISR primária há falência do eixo mineralocorticoide e androgénico, além do glicocorticoide. Estes défices adicionais prendem-se com a destruição primária da glândula e, por conseguinte, das faixas granulosa e reticulo-fascicular onde, sob o efeito do eixo renina-angiotensina e da caliemia sérica, são produzidas a aldosterona e outras hormonas com efeito mineralocorticoide,^{1,4} assim como os androgénios como a DHEAS, sob o efeito de influências ainda mal definidas.

Os sintomas mais frequentemente associados a esta doença são a fadiga, a astenia, a anorexia, a perda de peso, a dor abdominal, as náuseas e os vómitos. As mialgias e artralgias são sintomas mais raros. Pelo défice mineralocorticoide associado, os doentes podem ainda apresentar necessidade de ingerir sal e tonturas, este último por queda da tensão arterial e não justificado exclusivamente pelo défice mineralocorticoide. As mulheres em idade fértil podem ainda referir xerose e prurido cutâneos, diminuição da pilosidade nas áreas androgénio-dependentes, assim como alteração da líbido.^{1,4,5} Característico da ISR primária e crónica é a hiperpigmentação cutânea, que afecta predominantemente as zonas de pressão e pregas cutâneas, e que se deve à produção de péptidos derivados da próopiomelanocortina.¹ Analiticamente o achado mais frequente é a hiponatremia, por defeito glico- e mineralocorticoide. Pode ainda verificar-se aumento da creatinina sérica e hipercaliemia. A anemia, a linfocitose, a eosinofilia e a hipoglicemia são achados menos frequentes. Apenas na forma primária da ISR podem coexistir aumento da TSH e hipercalcemia.^{1,4} As crises addisonianas são potencialmente letais e são responsáveis por 6-15% da mortalidade dos doentes com ISR.^{6,7} Têm uma frequência de cinco a oito crises por 100 doentes/ano, e correspondem a episódios agudos de ISR. Podem ainda ser induzidas por um *stress* fisiológico na ISR crónica. Os principais factores precipitantes são infecções gastrointestinais, febre e *stress* emocional (como o *stress* no local de trabalho ou doméstico ocupacional mantido, *stress* emocional após divórcio ou preocupação com doença de familiares), embora outras causas como dor, cirurgia, actividade física extenuante e gravidez também sejam identificados.^{6,8}

A principal causa de ISR primária nos países industrializados é auto-imune, responsável por até 80-90% dos casos, quer de forma

esporádica, quer em contexto de síndromas poliendócrinos auto-imunes.^{1,9} Em países subdesenvolvidos, as infecções representam ainda a principal causa de ISR primária, sobretudo em contexto de infecção por tuberculose.¹⁰ Menos frequentemente as infecções por VIH/SIDA, citomegalovírus, candidíase, histoplasmose, sífilis, tripanossomiase ou paracoccidomicoses também podem causar a doença.¹¹ Outras causas de ISR primária são as doenças infiltrativas (como amiloidose ou hemocromatose), a supra-renalectomia bilateral, a hemorragia SR bilateral – no contexto da sepsis ou da síndrome dos anticorpos anti-fosfolipidos – a ISR primária induzida por fármacos (como anticoagulantes, inibidores da tirosina-quinase, aminoglutetimida, trilostano, cetoconazol, fluconazol, etomidato, fenobarbital, fenitoína, rifampicina) ou as causas genéticas [como hipoplasia SR congénita, síndrome de resistência ao ACTH, síndrome de Kearns Sayre, síndrome de Allgrove, sitosterolemia, défice familiar de glicocorticóides, doença de Wolman ou síndrome de IMAGE (acrónimo de restrição de crescimento intrauterino, displasia metafisária, hipoplasia adrenal congénita e anormalidades genitais)].^{1,9} Na infância a causa mais frequente de ISR primária é a hiperplasia congénita da SR, em mais de 95% dos casos por deficiência de 21alfa-hidroxilase.^{1,12} Esta enzimopatia da SR tem uma prevalência de 80 por milhão na sua forma clássica, a qual pode associar-se, em mais de três quartos dos indivíduos, a produção inadequada de aldosterona. Esta forma da doença cursa com hiperandrogenismo grave associado a virilização dos fetos femininos e, no período neonatal, a ISR associada ou não a crises perdedoras de sal.¹³ A forma não clássica tem uma prevalência que pode chegar a 1 em cada 1000 e a sua apresentação é marcada essencialmente pelo hiperandrogenismo na adolescência ou início da idade adulta.¹⁴ A adrenoleucodistrofia, com transmissão ligada ao X, é outra causa hereditária importante. Resulta da mutação do gene *ABCD1*, que codifica uma proteína que regula a entrada dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) nos peroxissomas. A falha na beta-oxidação dos AGCML conduz à acumulação dos mesmos em tecidos como as bainhas de mielina dos neurónios e as SR. São reconhecidas pelo menos três formas desta doença: forma cerebral infantil (30-40%), adrenomiéloneuropatia do adulto (40%) e ISR primária isolada. As mulheres tipicamente são portadoras da doença; os homens expressam-na, pelo que constitui uma etiologia a excluir no homem que se apresenta com ISR primária, sobretudo na primeira infância, dado que a adrenoleucodistrofia é a principal causa desta patologia na faixa etária até aos 7 anos.^{1,9}

A metastização das glândulas SR está descrita em 3% das autópsias de doentes consecutivos, independentemente do diagnóstico prévio ou não de doença oncológica, ascendendo aos 27% perante malignidade primária conhecida.¹⁵ É também o achado em 8% das supra-renalectomias realizadas, assim como de 33%

das biopsias com agulha fina de lesões das SR.¹⁶ São o segundo tipo mais frequente de lesões nodulares da SR, depois dos adenomas.¹⁵ As SR são dos órgãos mais frequentemente atingidos por metástases de doenças malignas, facto que parece estar relacionado com a rica irrigação sinusoidal arterial destas glândulas.¹⁷ No entanto, não são habitualmente local isolado de metastização, havendo já disseminação a outros órgãos quando estas glândulas são acometidas.¹⁶ Em 2/3 dos doentes as metástases são identificadas ao mesmo tempo que as lesões primárias e em 1% antes do tumor primário.¹⁶ O órgão primariamente acometido é o pulmão (35%), maioritariamente por carcinoma de não pequenas células, tanto nos países desenvolvidos como subdesenvolvidos.^{16,18} Nestes últimos seguem-se, por ordem decrescente, estômago (14%), esófago (12%), fígado e vias biliares (10%), pâncreas (7%), cólon (5%), rim (4%), mama (3%) e bexiga (2%). Já no Ocidente, o carcinoma de células renais, o melanoma e o carcinoma do cólon são os tumores que mais frequentemente metastizam as SR depois do carcinoma do pulmão.^{18,19} Em 49% dos casos a metastização é bilateral.¹⁶ Apesar da metastização ser frequente, raramente determina ISR primária.¹⁵

Neste artigo é descrito um caso de ISR primária por metastização SR bilateral, em que a falência supra-renal foi a primeira manifestação da doença neoplásica. São discutidos os meios complementares empregues na marcha diagnóstica, assim como a abordagem dos depósitos secundários nas SR.

Caso Clínico

Um homem de 68 anos de idade, caucasóide, independente nas actividades de vida diária, residente em domicílio próprio e professor universitário recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte por diarreia e astenia arrastadas. Um mês antes iniciara quadro marcado por vertigens, astenia, náuseas, vómitos alimentares e diarreia sem muco ou sangue, em cerca de 4-5 dejectões diárias, assim como três episódios de lipotimia. Referia anorexia e perda ponderal de cerca de 8 kg com seis meses de evolução. Assinalava ainda a instalação progressiva de prurido intenso no tronco e membros desde o ano anterior.

O doente apresentava ainda os diagnósticos prévios de taba-

gismo (150 UMA) e enfisema centrolobular diagnosticado três anos antes. Dois anos antes tinha realizado avaliação laboratorial, com creatinina sérica de 1,5 mg/dL [valor de referência (VR): 0,6-1,2 mg/dL, *clearance* de creatinina: 47,8 mL/min/1,73m²] com ionograma normal. Negava hábitos etanólicos, assim como a toma de qualquer medicação.

À observação no SU apresentava-se emagrecido, apirético (temperatura transtimpânica: 36,8°C), com perfil tensional baixo (TA: 91/59 mmHg) e normocárdico (FC: 84 bpm). À auscultação cardiopulmonar destacava-se apenas murmúrio vesicular globalmente diminuído. À inspecção de todo o corpo eram evidentes lesões de coceira, mais marcadas nos membros inferiores, assim como discreta hiperpigmentação cutânea. O restante exame objectivo não apresentava alterações valorizáveis.

Na avaliação laboratorial realizada no SU revelou hiponatremia (130 mEq/L) e hipercalemia (7,0 mEq/L), com agudização da doença renal prévia, que corrigiram com terapêutica médica: soro fisiológico endovenoso (ev), gluconato de cálcio ev, glicose e insulina ev, assim como salbutamol em aerossol (Tabela 1). Realizou radiografia do tórax na qual se destacava apenas reforço do retículo de predomínio hilar, assim com ECG sem alterações valorizáveis.

O doente foi internado com a hipótese diagnóstica de neoplasia do tubo digestivo e doença renal crónica agudizada. A avaliação inicial realizada na enfermaria é mostrada Tabela 1. Para investigação das hipóteses diagnósticas, foram pedidos os seguintes exames: a) **Endoscopia digestiva alta:** gastrite e bulbite erosivas, cuja biopsia revelou gastrite grau moderado e infecção por *Helicobacter pylori* positiva; b) **Colonoscopia total:** diverticulose cólica e pólipos sésseis no cólon ascendente e sigmoideu, com histologia hiperplásica; c) **Ecografia renal:** rins pequenos com diâmetro longitudinal de 7,9 cm bilateralmente, sem outras alterações; d) **Tomografia computadorizada cervicotoracoabdominopélvica (TC-CTAP):** densificações do parênquima apical de ambos os lobos superiores, possivelmente por alterações fibróticas residuais. Sem consolidações ou nódulos pulmonares. Nódulo sólido hipodenso na glândula supra-renal direita (2 x 2 cm). Espessamento difuso da glândula SR esquerda com nódulo sólido hipodenso no ápex (2 x 1 cm), com 6 e 11 unidades Hounsfield (UH), respectivamente (Fig. 1).

Tabela 1. Avaliação laboratorial realizada no início do internamento

	Valor à admissão	Valores referência (VR)
Hb	13,3	13,0-17,5 g/dL
Htc	38,8	40,0-50,0%
VGM / HGM	87,2/ 29,8	80,0-97,0 fl / 27,0-33,0 pg
Leucócitos	8 390	4,0-11,0 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos (%)	59,0	
Eosinófilos (%) / Basófilos (%)	6,4 / 0,3	
Linfócitos (%) / Monócitos (%)	25,8 / 8,5	
Plaquetas	293	150-450 x 10 ⁹ /L
VS	23	<14 mm/h
Glicose	100	70-110 mg/dL
Ureia	92	10-50 mg/dL
Creatinina	2,20	0,6-1,2 mg/dL
Na ⁺ / K ⁺	125 / 7,3	135-148 mEq/L / 3,5-5,1 mEq/L
Ca ²⁺ / PO ₄ ²⁻ / Mg ²⁺	9,4 / 4,0 / 1,9	8,6-10,2 mg/dL / 2,4-5,1 mg/dL / 1,3-2,7 mg/dL
LDH	305	208-378 U/L
PCR	0,4	<0,5 mg/dL

Os dados clínicos – hipotensão persistente – e analíticos – sobretudo a hiponatremia e hipercalemia apesar das diarreias – sugeriram a possibilidade de falência supra-renal. A avaliação endocrinológica (Tabela 2), realizada antes da obtenção de qualquer exame de imagem, mostrou valor de ACTH elevado (106 pg/mL) com cortisolemia basal dentro dos limites de referência, que não aumentou significativamente na prova do tetracosactido (Tabela 3). O teste IGRA negou a tuberculose como causa das massas SR e consequente ISR. A biópsia por agulha fina da glândula supra-renal esquerda sob controlo ecográfico identificou a presença de metástase de adenocarcinoma com origem provável pulmonar. A realização de PET-FDG confirmou a doença primária pulmonar, mostrando captação anormal e intensa de ¹⁸F-FDG em lesão pulmonar espiculada subpleural no lobo superior direito [standardized uptake value (SUV) máximo: 6,2], focos de espessamento nodular da pleura parietal direita (SUV máximo: 3,2), gânglios linfáticos mediastínicos paratraqueais direitos e hilares homolaterais (SUV máximo: 11) e em ambas as glândulas supra-renais (SUV máximo à direita: 16,4; SUV máximo à esquerda: 17,4) (Fig. 2).

O doente iniciou terapia de substituição hormonal com hidro-

cortisona e fludrocortisona, actualmente com doses diárias de 20 mg e 0,1 mg, com controlo sintomatológico, tensional e hidroelectrolítico. Actualmente encontra-se em programa de quimioterapia noutra instituição, com cisplatino e docetaxel, com redução das lesões metastáticas SR, assim como do tumor primário. Apresentou igualmente redução de marcadores tumorais, pedidos antes do início do programa de quimioterapia e no decorrer do mesmo (Tabela 4).

Discussão

Apresentamos um caso de ISR primária por metastização bilateral das glândulas SR, como primeira manifestação de doença neoplásica.

A clínica apresentada pelo doente é bastante típica da falência supra-renal. No entanto não é específica da doença em causa, sendo perfeitamente lícito o diagnóstico diferencial colocado de neoplasia, o qual também foi confirmado. Além disso, inicialmente o doente apresentou hipercalemia que podia ser favorecida apenas pela insuficiência renal crónica agudizada, embora não esperada (ou pelo menos atenuada) em contexto de diarreia. A hiponatremia seria esperada nesta última, conjuntamente com a depleção de volemia, queda do perfil tensional e agravamento da função renal. A persistência destas alterações apesar da terapêutica médica foi por isso decisiva na manutenção da suspeita clínica de ISR primária. No entanto esta sintomatologia é também muito característica e frequente na doença neoplásica em fases avançadas.

Apesar de um valor não esclarecedor de cortisolemia, a ISR foi sugerida pela determinação do ACTH plasmático (106 pg/mL; VR: 0-46), permitindo este último a classificação da ISR como primária, diagnóstico também corroborado pelos doseamentos de aldosteronemia e actividade da renina plasmática. A prova de estimulação com tetracosactido, ainda considerada a *gold-standard*,⁴ confirmou o diagnóstico de ISR, com um valor de cortisol aos 30 e 60 minutos que não ultrapassou os 18 ug/dL. Embora os valores do cortisol estejam dentro do intervalo de referência, os valores adequados numa situação de doença aguda ou crónica estão menos bem definidos, e apenas valores superiores a 15 ug/dL excluem com elevado grau de certeza a possibilidade de falência supra-renal, tornando-se portanto necessário neste caso a realização da prova de estimulação ainda antes de iniciar a terapêutica. Curiosamente seria de esperar no contexto de uma insuficiência supra-renal primária valores mais elevados do ACTH – frequentemente mais de 1000 pelo que a situação pode incluir provavelmente um componente da adaptação neuroendocrina das doenças crónicas.

A função tiroideia também foi avaliada no caso apresentado, numa altura na qual ainda se desconhecia a etiologia da ISR primária. A sua determinação é actualmente recomendada nestes casos, dada a esmagadora maioria ser de etiologia auto-imune, sendo inclusive mais frequentes em contexto de síndromas poliendócrinos auto-imunes que de forma auto-imune isolada (60 vs 40%).¹ Além disso, o hipocortisolismo, mesmo que não auto-imune, pode

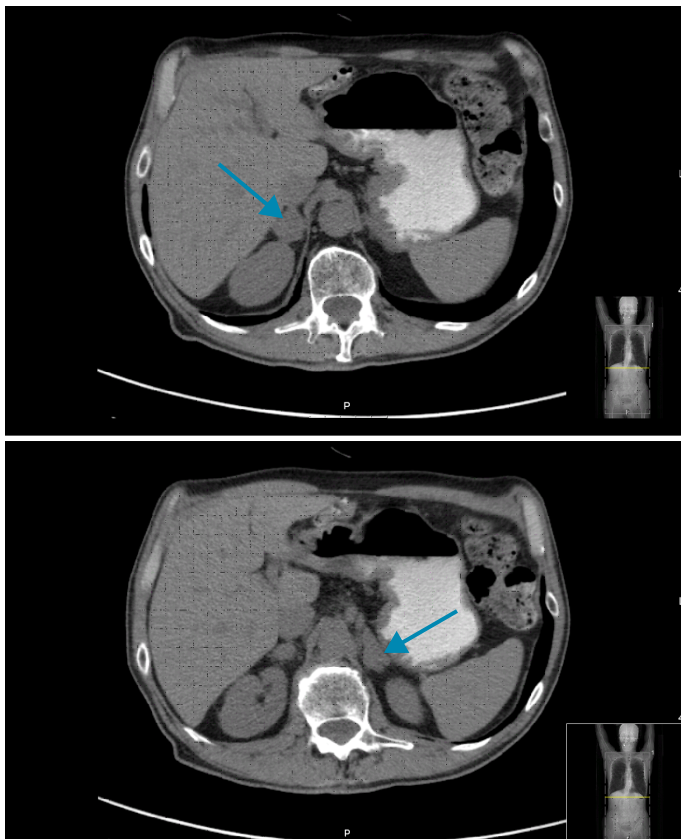


Figura 1. Imagens da TC-CTAP demonstrando lesões nodulares em ambas as glândulas supra-renais.

Tabela 2. Avaliação endocrinológica basal durante o internamento

	Valor basal	Valores de referência (VR)
ACTH	106	0-46 pg/mL
Cortisol sérico	8,4	4,3-23 ug/dL
Cortisol urina	32	55,5-286 ug/24h
Aldosterona sérica	49,4	10-160 pg/mL
Actividade da renina plasmática	66,9	1,6-14,7 pg/mL
TSH	2,65	0,55-4,78 uU/mL

Tabela 3. Prova do tetracosactido; valor basal, aos 30 e aos 60 minutos de cortisol após administração de 250 ug de tetracosactido em bólus ev

	Valor basal	Valor aos 30 minutos	Valor aos 60 minutos
ACTH (pg/mL)	202		
Cortisol (ug/dL)	5,2	8	6

associar-se a ligeiro aumento da TSH, uma vez que o cortisol exerce controlo inibitório sobre a secreção da TSH,⁴ pelo que se espera a normalização do seu valor apenas com a implementação de suporte glucocorticoide. De forma inversa, a função tiroideia também pode ter impacto na função SR, sabendo-se que os estados de tirototoxicose se associam aumento da produção e degradação de cortisol, com cortisolemia normal, mas com redução da reserva adrenocortical²⁰; por outro lado, em condições fisiológicas, aumentos da TSH associam-se de forma positiva com aumentos da cortisolemia, facto que parece ser explicado pela redução da utilização periférica de cortisol, assim como por atenuação do retrocontrolo negativo do cortisol sobre o eixo hipotálamo-hipófise-SR.²¹

Confirmada a ISR primária, e apesar de, como já foi referido, a sua causa mais frequente ser auto-imune, não foi pedido doseamento de anticorpo anti-21-hidroxilase, uma vez que já havia sido realizada avaliação imagiológica das SR com TC, pela suspeita concomitante de doença neoplásica. O exame mostrou lesões ocupantes de espaço, que não são esperadas nas ISR de etiologia auto-imune.^{1,4,22} Também na idade do doente não seria provável a referida causa, pelo que foram investigadas patologias neoplásicas e infecciosas como factores precipitantes da ISR primária.

Os métodos de imagem representam na actualidade meios extremamente úteis não só na localização, como na caracterização de lesões. O mesmo é verdade para as lesões nodulares da SR, para as quais o exame de imagem mais frequentemente realizado é a TC. Para além das vantagens já descritas, a TC permite a identificação de lesões com características particulares, nomeadamente de mielolipomas, quistos e hemorragias.²² Permite ainda suspeitar do comportamento da lesão pelo seu tamanho, conteúdo lipídico intracelular, rapidez de eliminação de contraste. Assim, associam-se massas com > 3-4 cm, limiar de atenuação > 10 UH na imagem

sem contraste ou com eliminação relativa aos 10-15 minutos < 40% (ou absoluto < 60%) a lesões malignas, respectivamente.²²⁻²⁴ Sabe-se no entanto que 30% dos adenomas são pobres em lípidos, pelo que podem constituir falsos positivos de doença maligna.^{23,25} Qualquer aumento de tamanho na avaliação seriada também é considerado característico de lesão maligna, até prova em contrário. O mesmo é verdade para grandes áreas necróticas.²² No caso descrito, a bilateralidade constituiu uma característica suspeita de malignidade, no entanto, quer a dimensão das lesões SR, que o limiar de atenuação das mesmas não constituíram fortes critérios de suspeição.

Apesar da biopsia por agulha fina sob controlo ecográfico de massas SR não ser útil nem recomendada na maioria dos casos,²³ podendo até seguir-se de complicações graves,²⁶ nos casos de metástases potenciais ou processos infecciosos que ela pode dar informação essencial ao diagnóstico.²³ No entanto, há que ter em conta que, mesmo em doentes com malignidade conhecida, a biopsia de lesões SR suspeitas resulta em diagnóstico benigno em 50-70% dos casos.^{15,27} Relativamente ao caso apresentado, a biopsia foi fundamental à identificação da origem dos depósitos secundários, orientando a investigação de tumor primário.

A metastização das glândulas SR não é rara, no entanto, só em 4,3% dos casos é que determina sintomatologia, e apenas em 1% se manifesta como ISR primária.¹⁶ Esta clínica é justificada, em praticamente todos os casos, por afecção metastática bilateral, dada a necessidade de destruição de mais de 90% das glândulas para que a esteroidogénese seja comprometida de forma clinicamente relevante.²⁸

Dada a capacidade da PET/TC de detectar e localizar de forma mais precisa lesões metabolicamente activas assim como diferenciar lesões malignas de benignas pelo valor máximo de captação padronizada (*maximum standardized uptake value*; SUV máximo)^{22,29} para limiares > 3,1,²⁵ este exame foi pedido com intuito de localizar a malignidade primária, acabando por identificar uma pequena lesão pulmonar. A sua realização foi ainda importante no estadiamento da lesão primária identificada, dado que a PET/TC é actualmente considerado o exame de primeira linha no estadiamento de carcinomas do pulmão de não pequenas células.³⁰

Poderá discutir-se o encadeamento dos exames realizados, nomeadamente o pedido da biópsia das lesões supra-renais antes da realização da PET/TC. Será lícito afirmar que o inverso deveria ter sido feito, no entanto, 1) existia apenas suspeita de malignidade, estando a PET indicada maioritariamente nos casos em que esta já está confirmada, para diferenciação de massas benignas *versus* malignas da supra-renal,²² 2) a clínica apresentada pelo doente poderia justificar-se simplesmente pela insuficiência supra-renal e 3) face à ausência de qualquer outro achado suspeito na TC-C-TAP, enveredou-se no sentido descrito. Acresce ainda que, apesar da utilidade irrefutável da PET/TC na identificação e caracterização metabólica das lesões, ela não é 100% específica para lesões malignas (metástases, carcinoma, linfoma), podendo apresentar resultado falso positivo em alguns adenomas, quistos endoteliais SR, doença granulomatosa, neuroblastoma, feocromocitoma ou outra hiperfunção endócrina, assim como falsos negativos perante lesões malignas com < 1 cm ou carcinomas SR com hemorragia ou com áreas necróticas.^{1,22}

Feito o diagnóstico de tumor maligno primário do pulmão com uma única lesão pulmonar e com metastização apenas SR,

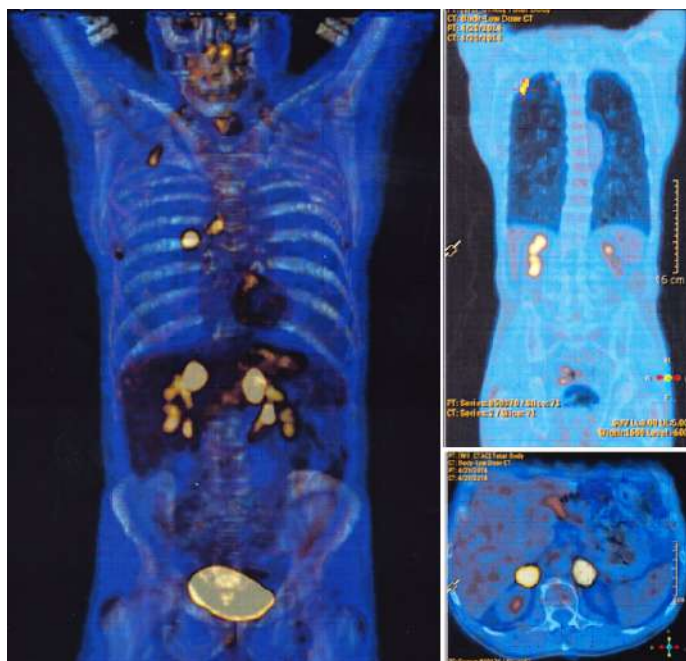


Figura 2. Exame PET-FDG de corpo inteiro identificando lesões pulmonares, supra-renais e gânglios mediastínicos e paraquais acometidos.

Tabela 4. Evolução dos marcadores tumorais cuja determinação foi realizada antes e no decorrer da terapêutica com quimioterapia.

	Valor basal	Valor 1 mês após início da quimioterapia
CEA (3,4 ng/mL)	124,4	62,7
CA 19.9 (< 37 UI/mL)	< 2,0	< 2,0
CA 15.3 (< 30 UI/mL)	27	25

o doente foi enviado para outra instituição para início de quimioterapia, sabendo os autores que efectuou quimioterapia com cisplatino e docetaxel, com citoredução do tumor primário e das metástases SR. Apesar da decisão não passar neste momento pelos autores, fica uma pergunta no ar: O que fazer às metástases SR? Sarela¹⁸ et al analisaram os dados referentes à ressecção adjuvante ou neoadjuvante de metástases SR solitárias em 41 doentes em cuja neoplasia primária era em 56% dos casos carcinoma do pulmão não de pequenas células. A sobrevida global desses doentes após a ressecção foi de 29%, com sobrevida média de 28 meses. O único factor que prolongou de forma significativa a sobrevida após a supra-renalectomia foi o aparecimento da metástase seis meses depois ou mais após o diagnóstico da doença primária (i.e. metástase metassíncrona), o que poderá ser explicado pelo comportamento biológico menos agressivo da doença maligna. Variáveis como idade (> ou < 60 anos), género, histologia da doença primária (neoplasia do pulmão não de pequenas células vs outros), estado da ressecção (completa vs incompleta) ou tamanho da metástase (< 6 cm vs > 6 cm) não influenciaram de forma significativa o prognóstico.¹⁸ Outros estudos confirmam o aumento da sobrevida com a ressecção das metástases.¹⁶ Noutro estudo prévio semelhante em que um subgrupo foi tratado com quimioterapia apenas, todos os doentes tratados sem ressecção das metástases SR faleceram antes dos 22 meses de estudo.³¹ Conforme deixado explícito no European Society of Endocrine Surgeons 2011 workshop em Lyon,³² os doentes são candidatos a supra-renalectomia quando há suspeita/confirmação de metástases SR e a) o controlo da doença extra-SR é possível; b) a(s) metástase(s) estão confinadas à(s) glândula(s) SR e isso é documentado em exame de imagem recente; c) a avaliação imagiológica da SR é altamente sugestiva de metástase ou o doente foi submetido a biópsia que comprova a malignidade e d) a condição do doente permite uma abordagem agressiva. No caso descrito a metastização foi detectada mesmo antes do diagnóstico da doença primária, o que poderia não constituir indicação para supra-renalectomia bilateral tendo em conta os dados anteriores. No entanto, decorridos 12 meses desde o diagnóstico, e face à boa evolução com o esquema de quimioterapia iniciado, sem que se verifique metastização noutro local além das glândulas SR, está planeada a cirurgia.

Por último, o doente ficou sob terapêutica de reposição glicocorticóide com 20 mg/dia de hidrocortisona e 0,1 mg/dia de fludrocortisona, respectivamente. Independentemente da causa, os doentes com ISR primária necessitam, em média de 15 a 30 mg/dia de hidrocortisona para reproduzir os efeitos dos glucocorticóides produzidos endogenamente por indivíduos sem patologia supra-renal.³³ Na dose mais alta, a hidrocortisona exerce ainda efeitos mineralocorticóides. No entanto, estes doentes devem ser tratados com a dose mínima necessária ao controlo sintomático, de forma a evitar os efeitos deletérios a longo prazo dos glicocorticóides, nomeadamente ao nível da densidade mineral óssea e da função cardiovascular. A opção de adicionar fludrocortisona ao esquema terapêutico permite reduzir a dose de suporte glicocorticóide, mantendo o controlo sintomático.

Em conclusão, descrevemos um caso de ISR primária por metastização bilateral da SR. Apesar da clínica apresentada poder ser justificada facilmente pela ISR, a mesma poderia ser atribuída

ao processo neoplásico. A avaliação laboratorial basal e dinâmica demonstrou claramente a insuficiência supra-renal. O grau de suspeição para esta doença foi fundamental para o diagnóstico precoce da mesma. A avaliação imagiológica não evidenciou características francamente suspeitas, no entanto, a bilateralidade das lesões e a ausência de etiologia para as mesmas conduziram à realização de biópsia, a qual bastante auxiliou o diagnóstico final do tumor até então oculto. Além da abordagem diagnóstica menos tradicional, o caso permitiu ainda uma reflexão e revisão da literatura, constatando-se uma mudança no paradigma da terapêutica cirúrgica dos depósitos secundárias de doenças com tão mau prognóstico como o carcinoma do pulmão.

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.

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).

Referências

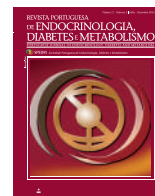
1. Charmandari E, Nicolaidis N, Chrousos G. Adrenal insufficiency - seminar. *Lancet*. 2014;383:2152-67.
2. Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
3. Lovas K, Husebye E. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol*. 2002;56:787-91
4. Arlt W. The approach to the adult with the newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1059-67.
5. Faulhaber G, Borges F, Ascoli A, Seligman R, Furlanetto T. Adrenal

- failure due to adrenal metastasis of lung cancer: a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2011;2011:326815
6. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:407-16.
 7. Erichsen M, Lovas K, Fougner K, Johan Svartberg, Hauge E, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:233-7.
 8. Smans L, Van der Valk E, Hermus A, Zelissen P. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 2016;84:17-22.
 9. Falorni A, Laureti S, Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison Network Study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1598-1604.
 10. Soule S. Addison's disease in Africa—a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol.* 1999;50:115-20.
 11. Bornstein S, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer G, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89.
 12. Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005; 365: 2125-36.
 13. Odenwald B, Dörr H, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr.* 2015;227:278-83.
 14. Speiser P, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New M. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985; 37: 650-67.
 15. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic and ablative approaches. *Curr Urol Rep.* 2009;10:67-72.
 16. Lam K, Lo C. Metastatic tumours of the adrenal glands: 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol.* 2002;56:95-101.
 17. Kung A, Pun K, Lam K, Wang C, Leung C. Addison crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer.* 1990;65:177-9.
 18. Sarela A, Murphy I, Coit D. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1191-6.
 19. Gittens PR Jr, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland. *Semin Oncol.* 2008;35:172-6.
 20. Tsatsoulis A, Johnson E, Kalogera C, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocr.* 2000;142:231-5.
 21. Walter K, Corwin E, Ulbrecht J, Demers L, Bennett J, Whetzer C, et al. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res.* 2012; 5:13
 22. Boland G, Blake M, Hahn P, Mayo-Smith W. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008;249:756-75.
 23. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:241-7.
 24. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:201-4.
 25. McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo J, Hoffe S, Tourtelot J, Carter W. Management of isolated adrenal lesions in cancer patients. *Cancer Control.* 2011;18:113-26.
 26. Quayle F, Spittler J, Pierce R, Lairmore T, Moley J, Brunt L. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007;142:497-502.
 27. Silverman S, Mueller P, Pinkney L, Koenker R, Seltzer S. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology.* 1993;187:715-8.
 28. Barker N. The pathologic anatomy in twenty-eight cases of Addison's disease. *Arch Pathol.* 1929;8:432-50.
 29. Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, Katsube T. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med.* 2009;23:349-54.
 30. Stone W, Wymer D, Canales B. fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography/computed tomography imaging for adrenal masses in patients with lung cancer: review and diagnostic algorithm. *J Endourology.* 2014;28:104-11.
 31. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1614-6.
 32. Sancho J, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2012. 397: 179-94.
 33. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Diabetes *Mellitus* Tipo 1 e Esclerose Múltipla: Caso Clínico e Revisão da Literatura



Ana Wessling^a, José Maria Aragüés^a, Sílvia Guerra^a, Mário Rui Mascarenhas^a

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de janeiro de 2016

Aceite a 04 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Autoimunidade
Diabetes Mellitus Tipo 1
Esclerose Múltipla

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 1 e a esclerose múltipla são doenças inflamatórias, autoimunes, com especificidade do órgão-alvo afetado e múltiplas características e aspetos etiopatogénicos em comum, acima do que seria esperado entre estas duas doenças autoimunes.

Caso Clínico: Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, com o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 aos 29 anos de idade. Após o diagnóstico, manteve excelente controlo metabólico, com redução da HbA1c de 11,7% para 5,7% em seis meses, medicado com insulina glargina e lispro. Cerca de nove meses após o diagnóstico, iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sobretudo a nível distal nos membros inferiores, sem outra sintomatologia acompanhante. Foi excluída neuropatia diabética e outras etiologias, nomeadamente metabólicas e, por persistência da sintomatologia, foi referenciado à consulta de Neurologia onde foi efetuado o diagnóstico de esclerose múltipla.

Discussão: A principal, mas não única, causa de sintomatologia neurológica em indivíduos com diabetes é a neuropatia diabética. Múltiplas patologias são diagnóstico diferencial da neuropatia diabética, sendo em Portugal importante considerar a polineuropatia amiloidótica familiar. A esclerose múltipla surge como hipótese pouco frequente, mas com crescente evidência de existir uma base etiopatogénica partilhada com a diabetes *mellitus* tipo 1. Vários fatores de risco têm sido associados a ambas as patologias, parecendo implicar tanto fatores genéticos como ambientais, nomeadamente infeções virais, exposição a produtos químicos, disruptores endócrinos e a níveis inadequados de vitamina D.

O diagnóstico precoce é fundamental, mas nem sempre evidente, pois os sintomas neurológicos na diabetes *mellitus* são mais frequentemente devidos a neuropatia diabética e o diagnóstico de esclerose múltipla implica a exclusão de múltiplas patologias.

Diabetes *Mellitus* Type 1 and Multiple Sclerosis: Case Report and Literature Review

A B S T R A C T

Introduction: Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis are organ-specific inflammatory and autoimmune diseases, with multiple common characteristics and etiopathogenic features, more than expected between two autoimmune diseases.

Case Report: We describe the case of a male patient with type 1 diabetes mellitus diagnosis at the age of 29 years. After the diagnosis he kept excellent metabolic control with a decrease of his HbA1c from 11.7% to 5.7% in six months, with glargine and lispro insulin. About nine months after the diagnosis of type 1 diabetes mellitus, he started complaining about floating paresthesias in the limbs, more intense in the distal part of the lower limbs, without other symptoms. Diabetic neuropathy and other etiologies, including metabolic causes were excluded and, as symptoms persisted, he was referred to

Keywords:

Autoimmunity
Diabetes Mellitus, Type 1
Multiple Sclerosis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anawessling@yahoo.com (Ana Wessling)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.003>

1646-3439/© 2017 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/>).

a neurologist, who diagnosed multiple sclerosis.

Discussion: Diabetic neuropathy is the main but not single cause of neurological symptoms in diabetic patients. Multiple pathologies should be considered as differential diagnoses, specially the amyloidotic polyneuropathy, because of its prevalence in Portugal. Multiple sclerosis is a less frequent hypothesis, but with increasing evidence of a shared etiopathogenesis with type 1 diabetes mellitus. Multiple risk factors have been implied in the association of both diseases, including genetic and environmental factors, as viral infections, exposure to chemical products, endocrine disruptors and inadequate levels of vitamin D.

Early diagnosis is crucial, but not always obvious, as neurological symptoms in diabetes are more frequently due to diabetic neuropathy and multiple sclerosis diagnosis implies the exclusion of multiple other pathologies.

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e a esclerose múltipla (EM) são doenças inflamatórias, autoimunes, que afetam, respetivamente, as células β pancreáticas e células do sistema nervoso central.¹ Enquanto que na DM1 estão identificados autoanticorpos (anti-ilhéus pancreáticos, anti-insulina e anti-descarboxilase do ácido glutâmico)² implicados no desenvolvimento da doença, na EM não estão definidos autoanticorpos, mas parece haver uma atividade imunitária dirigida contra moléculas específicas do sistema nervoso central, levando a uma degeneração neuronal.³ Apesar da especificidade do órgão-alvo afetado em ambas as patologias, diversos estudos têm vindo a demonstrar múltiplas características e aspetos etiopatogénicos comuns, acima do que seria esperado entre duas doenças autoimunes.⁴

A diabetes é a principal causa de neuropatia no mundo ocidental, sendo esta uma complicação frequente da diabetes causando elevada morbimortalidade.⁵ A sua incidência foi de cerca de 2% no estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).⁶

No presente artigo os autores descrevem um caso clínico de um doente com DM1 diagnosticada na idade adulta que, cerca de um ano após este diagnóstico desenvolveu EM, alertando para os desafios e importância do diagnóstico e fazendo uma revisão da literatura.

Caso Clínico

Um indivíduo do sexo masculino, com 29 anos, etnia caucasóide, foi internado após episódio inaugural de hiperglicemia com cetose, sem acidose, precedido de quadro de sintomatologia espoliativa com cerca de duas semanas de evolução e perda ponderal de cerca de 3 kg (peso habitual 75 kg; altura 1,80 m; IMC 23,1 kg/m²). Não tinha antecedentes patológicos conhecidos, negava hábitos medicamentosos, tabágicos, etanólicos ou toxicofílicos e praticava desporto regularmente. Não tinha antecedentes familiares de diabetes *mellitus*, patologias neurodegenerativas, doenças autoimunes ou outras patologias relevantes.

Após curto internamento no Serviço de Endocrinologia, teve alta referenciado à consulta externa, medicado com insulina glargina e lispro.

Da avaliação analítica realizada durante o internamento é de realçar: HbA1c 11,7%; TSH 1,26 uU/mL; FT4 1,15 ng/dL; peptido C 0,38 ng/mL (0,8-3,9), microalbuminúria 27,5 mg/24 horas.

Após a alta hospitalar, manteve excelente controlo metabólico, com redução da HbA1c para 5,7% em seis meses, sem hipoglicemias graves, raramente necessitando de insulina lispro, com recuperação do peso e boa adaptação, voltando a praticar regularmente desporto. Efetuou rastreio de retinopatia diabética que se mostrou negativo.

O estudo dos auto-anticorpos mostrou positividade para os anticorpos anti-GAD (8,9 U/mL; referência < 1,0) e negatividade para os anticorpos anti-insulina e anti-ilhéus pancreáticos.

Cerca de nove meses após o diagnóstico de DM1, iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sobretudo a nível distal dos membros inferiores, sem outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente hipoestesia, dor ou diminuição da força muscular ou alteração do reflexo aquiliano.

Por persistência do quadro, foi pedido estudo eletromiográfico que não evidenciou lesão dos nervos periféricos. Estudo analítico excluiu défice de vitamina B12, ácido fólico ou zinco, alterações no hemograma, eletroforese das proteínas plasmáticas, ionograma, calcémia ou magnesémia e doença celíaca.

Foi referenciado a consulta de Neurologia onde, após estudo e realização de ressonância magnética (RM) cerebral que revelou múltiplas lesões infracentimétricas, sugestivas de doença desmielinizante primária, foi efetuado o diagnóstico de EM.

Iniciou terapêutica com interferão β , com melhoria sintomática, mantendo bom controlo metabólico e ausência de complicações micro ou macrovasculares até à data.

Discussão

A primeira descrição das características clínicas da diabetes remonta à civilização Egípcia, mas o termo “diabetes” foi estabelecido por Arateus da Capadócia (81-133 d.C.).⁷ Ao longo dos séculos, várias características da doença foram sendo esclarecidas, mas foi só na década de 1970 que a DM1 foi definida como doença autoimune, após observação da destruição dos ilhéus pancreáticos por autoanticorpos⁸ e posterior identificação dos principais autoantígenos: descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-65), tirosina-fosfatase (IA-2) e insulina.⁹

As características da EM foram pela primeira vez bem definidas em 1868 por Jean-Martin Charcot, neurologista do Hospital de Salpêtrière, em Paris, na altura descrita como “esclerose em placas”. Posteriormente, com a contribuição de clínicos e cientistas, os avanços científico-tecnológicos, nomeadamente na imagiologia do sistema nervoso central e investigação celular e molecular foi possível aprofundar os conhecimentos sobre esta patologia. Embora não se tenha identificado nenhum perfil de autoanticorpos, o desenvolvimento de EM envolve processos de autoimunidade dirigidos contra vários autoantígenos do sistema nervoso central, resultando em destruição axonal.^{3,4} No caso clínico apresentado, o diagnóstico de DM 1 foi feito após episódio inaugural de cetose e doseamento de anticorpos anti-GAD positivo. Após o diagnóstico, iniciou insulino terapia com rápida melhoria e estabilização do perfil glicémico. Não apresentava complicações micro ou macrovasculares da doença ou outras comorbilidades. Contudo, cerca de nove meses depois iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sem outra sintomatologia relevante, mas

com repercussão significativa na qualidade de vida. Considerando os antecedentes de diabetes, a primeira atitude seria excluir uma consequência da doença.

A diabetes pode causar um amplo espectro de manifestações neurológicas, quer consequência direta das alterações metabólicas (cetoacidose diabética, coma hiperosmolar) ou seu tratamento (edema cerebral difuso, hipoglicémia), quer manifestações secundárias da doença, sendo de entre estas as mais relevantes a neuropatia periférica e a doença cerebrovascular. A neuropatia diabética engloba um conjunto de síndromes, entre as quais a polineuropatia distal predominantemente sensitiva é a mais frequente.¹⁰ Contudo, o doente não apresentava sintomatologia inequívoca de polineuropatia diabética. De acordo com os critérios estabelecidos,¹¹ apresentando apenas parestesias, sem hipoestesia, alteração dos reflexos neuromusculares ou alteração dos testes eletromiográficos, a hipótese diagnóstica de polineuropatia diabética era pouco provável.

Por outro lado, o principal fator de risco para o desenvolvimento de neuropatia diabética é a hiperglicemia,¹² tal como foi demonstrado no estudo DCCT em que 2% dos doentes sob terapêutica convencional desenvolveram neuropatia, enquanto que apenas 0,56% dos doentes com DM1 sob terapêutica intensiva apresentaram esta complicação.⁴ A duração da diabetes também aumenta o risco de desenvolvimento de neuropatia, embora este risco também seja em parte influenciado pela idade do doente.^{12,13} O tabagismo e consumo etanólico, a hipertensão arterial e a dislipidemia também são considerados fatores de risco independentes para a neuropatia diabética.¹⁴

No presente caso clínico, o doente era jovem, com excelente controlo metabólico após o início da terapêutica, ausência de hábitos tabágicos ou etanólicos, hipertensão arterial ou dislipidemia e um tempo de duração da doença inferior a um ano após o diagnóstico, ou seja, não apresentava nenhum fator de risco adicional para o desenvolvimento de neuropatia diabética.

Neste contexto, foram consideradas patologias que são diagnóstico diferencial de neuropatia diabética e que incluem várias neuropatias axonais distais (défice de vitamina B12, gamapatia monoclonal, doenças infecciosas e linfoproliferativas e síndromes paraneoplásicas), neuropatia de pequenas fibras (alcoolismo, neuropatia associada ao VIH, gamapatia monoclonal, tóxicos farmacológicos ou ambientais, sarcoidose,...), neuropatias desmielinizantes e outras radiculopatias e plexopatias (vasculite, amiloidose, sarcoidose, síndrome paraneoplásico).¹⁵

Tendo em conta a elevada prevalência de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou paramiloidose em Portugal,^{16,17} este diagnóstico também deveria ser considerado. Trata-se de uma doença hereditária, em que mutações no gene da transtiterina¹⁸ são transmitidas de modo autossômico dominante, mas com penetrância incompleta, variável entre as diversas populações.^{18,19} O envolvimento é multissistémico, podendo-se manifestar por neuropatia periférica (sensitiva e motora) e autonómica, que podem estar associadas a cardiomiopatia, nefropatia ou depósitos oculares.²⁰ Várias características clínicas devem aumentar o índice de suspeição deste diagnóstico, nomeadamente história familiar de neuropatia, especialmente se associada a doença cardíaca, dor neuropática ou alterações sensitivas de etiologia não esclarecida, manifestações clínicas sugestivas de neuropatia autonómica (disfunção sexual erétil, hipotensão ortostática ou bexiga neurogénica), doença cardíaca (principalmente hipertrofia ventricular na ausência de hipertensão arterial ou bloqueio aurículo-ventricular sem causa aparente) ou inclusões de substância amilóide no vítreo no exame oftalmológico,^{20,21} que o doente não

apresentava.

Muitas das etiologias anteriormente referidas foram excluídas, tendo sido então o doente encaminhado para a consulta de Neurologia, onde foi efetuado o diagnóstico de EM e iniciada terapêutica com melhoria sintomática.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram a associação entre DM1 e EM. Num estudo de coorte dinamarquês, numa população total de 14 771 indivíduos, os doentes com DM1 apresentaram um aumento do risco de desenvolver EM (risco relativo de 3,26) e os familiares em 1º grau de doentes com EM apresentaram um risco aumentado (risco relativo de 1,44) de desenvolver DM1.²² Um estudo realizado na Sardenha verificou um risco 5 vezes superior de desenvolver EM em doentes com DM1, relativamente à população em geral.^{23,24} Este risco foi superior num estudo americano realizado numa população de mulheres com DM1 diagnosticada antes dos 21 anos de idade, que apresentaram um aumento de risco 20 vezes superior de desenvolver EM.²⁵

A etiopatogenia desta associação ainda não está completamente esclarecida, mas parece existir reatividade cruzada das células T contra diversos autoantígenos, uma redução da atividade das células T supressoras e uma maior suscetibilidade genética associada a alguns alelos dos genes HLA-DRB1, DQA1 e DQB1.^{23,26}

A distribuição geográfica de ambas as patologias é bastante sobreponível, o que sugere a intervenção de fatores ambientais na etiopatogenia.²⁵ A prevalência de ambas as patologias aumenta com o aumento da latitude.⁴

O mês de nascimento também influencia o risco de desenvolver ambas as patologias, sendo superior nos doentes cuja data de nascimento foi durante a primavera.²⁸⁻³⁰ A sazonalidade do risco de desenvolver ambas as patologias, de acordo com o mês de nascimento, parece refletir uma menor exposição do feto a níveis adequados de vitamina D.³¹

Assim, a vitamina D parece ter um papel relevante do desenvolvimento destas patologias, principalmente devido aos seus efeitos imunomoduladores,³² sendo os seus níveis resultantes da exposição a irradiação ultravioleta, em grande parte determinada pela latitude e sazonalidade do mês de nascimento¹ que condiciona os níveis de vitamina D a que está exposto o feto e também pela ingestão de vitamina D, sobretudo ao longo da gestação pela grávida.²⁷ Um estudo realizado em ratinhos verificou que a terapêutica com vitamina D apenas suprimiu a encefalomielite autoimune, reduzindo a inflamação cerebral, melhorando a preservação axonal e aumentando a expressão de citocinas anti-inflamatórias, quando administrada na infância, não tendo qualquer efeito se administrada durante a gestação ou idade adulta, o que sugere um papel crítico de baixos níveis de vitamina D durante a infância e adolescência para o desenvolvimento da EM.³³

Infeções virais, nomeadamente por vírus Epstein-Barr e *Coxsackie* parecem estar implicados no desenvolvimento de ambas as doenças.^{34,35}

A evidência disponível tem vindo a revelar uma crescente importância do microbioma humano no desenvolvimento de doenças autoimunes.³⁶

Conclusões

Apesar da especificidade do principal órgão atingido na DM1 e na esclerose múltipla, ambas as patologias têm várias características e fatores de risco comuns.

Vários fatores de risco têm sido associados à associação das

duas patologias, parecendo implicar tanto fatores genéticos como ambientais.

A deficiência de vitamina D, em interação com outros fatores parece ter um papel importante no desenvolvimento da doença em indivíduos suscetíveis.¹ Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer o potencial benefício da terapêutica com vitamina D e a altura da vida ideal de administração.³³

O diagnóstico precoce é fundamental, para possibilitar uma abordagem terapêutica dirigida e adequada, potencialmente eficaz. Contudo, nem sempre é evidente, pois os sintomas neurológicos na diabetes *mellitus* são mais frequentemente uma complicação da diabetes e o diagnóstico de EM implica a exclusão de múltiplas patologias.³⁷

As semelhanças entre ambas as doenças poderão vir a ser usadas como base para futuros alvos terapêuticos e implementação de estratégias de prevenção, sendo, contudo, necessários mais estudos nesta área.

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.

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.

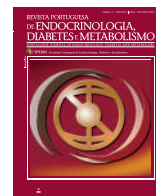
Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus. *J Neurol.* 1992; 239: 43-5.
2. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest.* 2001;108:1247-52.
3. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:440-7.
4. Handel AE, Handunnetthi L, Ebers GC, Ramagopalan SV. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis: common etiological features. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:655-64.

5. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 2000; 43:957-73.
6. 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.
7. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23:373-8.
8. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency. *Lancet.* 1974;7892:1279-83.
9. Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nature Rev Immunol.* 2013;13:243-56.
10. Watkins PJ, Thomas PK. Review: Neurology and medicine Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:620-32.
11. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33: 2285-93.
12. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev.* 1999;7:245-52.
13. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 1997;20:1162-7.
14. Perkins BA, Greene DA, Bril VB. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24:748-52.
15. Russel JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Continuum.* 2014;20: 1226-40.
16. Soares ML, Coelho T, Sousa A, Holmgren G, Saraiva MJ, Kastner DL, et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet.* 2004;12: 225-37.
17. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62:1057-62.
18. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid.* 2008; 15:181-6.
19. Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet.* 2003;40:e120.
20. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31.
21. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid.* 1998;5:288-300.
22. Nielsen N, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63:1001-4.
23. Marrosu MG, Moto C, Murru R, Lampis R, Costa G, Zavattari P, et al. The co-inheritance of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2919-24.
24. Pitalis M, Zavattari P, Murru R, Deidda E, Zoledziewska M, Murru D, et al. Genetic loci linked to type 1 diabetes and multiple sclerosis families in Sardinia. *BMC Med Genet.* 2008;9:3.
25. Dorman JS, Steenkiste AR, Burke JP, Songini M. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis together at last. *Diabetes Care.* 2003;26:3192-3.
26. Winer S, Atsaturov I, Cheung R, Gunaratnam L, Kubiak V, Cortez MA, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis patients target islet plus central nervous system autoantigens; nonimmunized nonobese diabetic mice can develop autoimmune encephalitis. *J Immunol.* 2001;166:2831-41.
27. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009;35:11-7.
28. Kremensov DN, Teuscher C. Environmental factors acting during development to influence MS risk: insights from animal studies. *Mult Scler.* 2013;19:1684-9.
29. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M, et al. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetes population: analysis from DPV Data Base. *Diabetes Care.* 2014; 37:96-101.
30. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population

- based study. *BMJ*. 2005;330:120.
31. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:752–71.
 32. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases - multiple sclerosis, type 1 diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005;81:1267-75.
 33. Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, Gustafsson SA, Jagodic M. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol*. 2013;248:39-48.
 34. Sibley WA, Baford CR, Clark K. Clinical viral infection and multiple sclerosis. *Lancet*. 1985;1:1313-5.
 35. Jun H, Yon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19: 8-31.
 36. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:234-40.
 37. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157–74.



Artigo de Revisão

Doença de Graves: Proposta de Atuação na Tiroidectomia Total



Teresa Gabriel^a, Ana Jardim^a, Paula Campelo^a, Bernardo Araújo^a, Rui Fino^a, Pedro Montalvão^a, Miguel Magalhães^a

^aServiço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 02 de junho de 2016

Aceite a 30 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Complicações Pós-Operatórias

Doença de Graves

Tiroidectomia

R E S U M O

Introdução: A doença de Graves consiste numa importante causa de hipertiroidismo, que possui frequentemente indicação cirúrgica. A tiroidectomia total é um dos tratamentos preconizados, contudo apresenta complicações inerentes quer à técnica cirúrgica quer às características da doença.

Objetivo: Estabelecer uma proposta de atuação baseada em recomendações publicadas, perante doentes com doença de Graves, submetidos a tiroidectomia total.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados ClinicalKey[®], com os termos «doença de Graves», selecionando-se publicações que fizessem referência ao tratamento cirúrgico da mesma.

Resultados: Tendo em conta o risco acrescido de complicações na doença de Graves, devem ser investigados fatores que possam ser alvo de tratamento específico a fim de diminuir a morbilidade e mortalidade associadas ao tratamento cirúrgico.

Conclusão: Os autores verificaram que são poucas as publicações que orientem de forma objetiva a atuação perante a necessidade de tiroidectomia total na doença de Graves. Salienta-se e importância do estabelecimento de protocolos que padronizem o modo de atuação neste contexto.

Graves Disease: Acting Guide in Total Thyroidectomy

A B S T R A C T

Introduction: Graves disease is a major cause of hyperthyroidism with surgical indication in some patients. Total thyroidectomy is one of the treatments of choice, however has complications related to the surgical procedure and the disease itself.

Objective: To establish an acting guide based on published recommendations, about patients with Graves disease, who undergone total thyroidectomy.

Methods: A survey was developed in Clinical Key[®] with the words «Graves disease». The authors selected publications that made reference to disease's surgical treatment.

Results: Patients with Graves disease have increased risk of complications related to total thyroidectomy. Therefore, it should be investigated and treated factors that may reduce morbidity and mortality associated with the surgery.

Conclusion: The authors concluded that few publications guide objectively the management of Graves disease in total thyroidectomy. It is important to establish protocols that standardize the medical management in this context.

Keywords:

Graves Disease/surgery

Postoperative Complications

Thyroidectomy

Introdução

A doença de Graves (DG) foi inicialmente descrita em 1835 por Robert Graves e trata-se de uma doença auto-imune, na qual

^a Autor para correspondência.

Correio eletrónico: teresagabriel86@gmail.com (Teresa Gabriel)

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia

R. Prof. Lima Basto

1099-023 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.016>

1646-3439/© 2017 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/>).

anticorpos anti-recetor da tirotropina (TSH) estimulam o recetor desta hormona, aumentando a produção de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) nas células foliculares.¹ Constitui uma importante causa de hipertiroidismo e afeta cerca de 2% das mulheres e 0,2% dos homens, com incidência preferencial na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade.

O diagnóstico de hipertiroidismo é efetuado com base na clínica e doseamento sanguíneo de TSH e hormonas tiroideas. A literatura aponta que o doseamento de TSH pode inclusivamente

ser utilizado como teste de *screening* inicial.¹ Os níveis elevados de anticorpos anti-recetor da tirotropina confirmam o diagnóstico de DG.

O tratamento do hipertireoidismo pode ser sintomático ou definitivo. O controlo dos sintomas envolve a prescrição de fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos como primeira linha de tratamento, ou bloqueadores dos canais de cálcio como adjuvantes ou alternativa.

As várias estratégias terapêuticas na DG são: administração de iodo radioativo (¹³¹I), fármacos anti-tiroideos ou tireoidectomia total. A escolha quanto ao tratamento inicial é variável, sendo que nos Estados Unidos, a preferência é ¹³¹I, enquanto que na Europa e Japão, as opções consideradas como primeira linha são os fármacos anti-tiroideos, optando-se pela cirurgia, habitualmente, quando a tireotoxicose está controlada. A literatura não aponta diferenças significativas entre as três modalidades, no que respeita à qualidade de vida dos doentes a longo prazo.²

A tireoidectomia total (TT) na DG possui, além de uma elevada taxa de cura do hipertireoidismo, um risco de recorrência quase nulo, quando realizada por cirurgiões experientes. As principais indicações cirúrgicas são: a falência da terapêutica médica ou contra-indicações para realização de ¹³¹I ou anti-tiroideos, condições anatómicas (existência de nódulos, aumento substancial da glândula tiroideia, entre outros), necessidade de tratamento urgente e oftalmopatia tiroideia.²

A TT não é uma técnica isenta de complicações. Pelo contrário, pode verificar-se hipocalcémia transitória ou permanente, lesão do nervo laríngeo superior ou do nervo laríngeo recorrente, hemorragia, hematoma, entre outras complicações. Em particular, na DG, uma vez que a glândula tiroideia é habitualmente mais vascularizada e mais sensível à síntese hormonal, as complicações podem ser exacerbadas. Desta forma, antes da cirurgia, os doentes devem ser devidamente avaliados e preparados de forma a prevenir eventuais complicações, tais como a tempestade tiroideia, condição que resulta de uma exacerbação abrupta e potencialmente fatal do hipertireoidismo e que deve ser prevenida até 24 horas após a remoção da glândula. O seu diagnóstico é clínico e requer tratamento imediato, uma vez que apresenta uma mortalidade elevada.

Objetivo

Estabelecer uma proposta de atuação baseada em recomendações publicadas, perante doentes com DG, submetidos a TT.

Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica, através da base de dados ClinicalKey®, de trabalhos em português e inglês, com os termos «Doença de Graves». As publicações foram selecionadas após a leitura das mesmas, dando-se preferência às que fizeram referência ao tratamento cirúrgico da patologia. Foi dada maior relevância a *guidelines* aprovadas por Sociedades reconhecidas internacionalmente. No total foram incluídas 18 publicações em inglês e duas em português.

Avaliação pré-operatória do doente

Devido ao maior risco de complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, os doentes com DG que possuem indicação para TT devem ser devidamente avaliados. A referência destes doentes para Centros de Referência, com equipas constituídas por endocrinologistas e cirurgiões experientes, resulta em menor taxa de complicações.

O objetivo inicial passa por alcançar o estado de eutiroidismo, antes da cirurgia. Para o efeito, podem ser administrados fármacos tionamidas, como o metimazol ou carbimazol, que devem ser suspensos assim que se realiza a TT.

Uma vez que, na DG se verifica maior tendência para desenvolvimento de hipocalcémia após TT, devido a uma maior inflamação e friabilidade das glândulas paratiroideias, devem ser investigados fatores de risco preditivos desta alteração.³ Segundo as *guidelines* da American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists,¹ os fatores preditivos de hipocalcémia são: baixo nível de cálcio antes da cirurgia, idade jovem, aumento da fosfatase alcalina, aumento da glândula tiroideia e nível elevado de anticorpos anti-recetor da TSH.^{3,4} Nestes doentes, a suplementação de cálcio antes da cirurgia pode diminuir a incidência de hipocalcémia sintomática. As *guidelines*¹ propõem a toma de carbonato de cálcio oral (inicialmente 1250 a 2500 mg, de 6 em 6 horas e posteriormente 500 mg a cada 2 dias ou 1000 mg a cada 4 dias, conforme tolerado), assim como calcitriol (0,5 mcg por dia), durante 1 a 2 semanas antes da cirurgia (Fig. 1), contudo, esta recomendação apresenta baixo nível de evidência.

Uma vez que glândula tiroideia se encontra mais vascularizada na DG e portanto mais propensa a hemorragia durante a cirurgia, recomenda-se a administração de iodeto de potássio em solução de Lugol (8 mg de iodo por gota – na posologia de 5 a 7 gotas, de 8 em 8 horas) ou solução saturada de iodeto de potássio (1 a 2 gotas de 8 em 8 horas), 10 dias antes da TT, que vão diminuir a vascularização da glândula e facilitar a cirurgia¹⁻⁶ (Fig. 1).

Se a cirurgia for urgente ou em casos de alergia aos fármacos anti-tiroideos, devem ser administrados, além de iodeto de potássio, fármacos beta-bloqueantes e corticosteróides (dexametasoma na posologia de 8 mg endovenosa) a fim de diminuir a ocorrência de náuseas, vômitos e dor no pós-operatório.⁷

A tempestade tiroideia deve ser monitorizada até 24 horas após a remoção da glândula.³ As *guidelines*¹ apresentam uma tabela que orienta o diagnóstico clínico desta condição (Tabela 1), baseando-se em alterações termorreguladoras, cardiovasculares, gastrointestinais e do sistema nervoso. A cada item é atribuída uma pontuação, cujo *score* final, quando é superior a 45, aponta o diagnóstico de tempestade tiroideia. Estabelecida esta complicação, a atuação deve consistir na administração de fármacos anti-tiroideos, beta-bloqueantes, iodeto de potássio e corticosteróides, em doses específicas.¹

Monitorização do doente após a cirurgia

Dado o risco de hipocalcémia, devem dosear-se a paratormona intacta (iPTH) imediatamente após a TT, ou o cálcio ionizado 6 horas e 12 horas após a cirurgia. No caso de ocorrer hipocalcémia, a suplementação com cálcio endovenoso deve efetuar-se quando apesar da suplementação oral, se verificam sintomas ou, quando a calcémia diminui em doseamentos sucessivos.¹ A prescrição deve incluir gluconato de cálcio endovenoso (10 mL a 10%, diluído em 50 mL de dextrose a 5% ou soro fisiológico a 0,9%) administrado lentamente, durante mais de 5 minutos.^{8,9} O fármaco deverá ser administrado as vezes necessárias até controlar os sintomas, monitorizando repetidamente a calcémia do doente. Se a hipocalcémia for persistente, pode realizar-se uma infusão de gluconato de cálcio (0,5-1,5 mg/kg/hora, durante 8 a 10 horas).¹⁰

A hipocalcémia resistente à reposição de cálcio pode ter diversas causas. Por um lado, pode ocorrer hipomagnesémia, resultante da supressão da libertação e atividade da PTH, por outro lado, pode ocorrer uma “*hungry bone syndrome*”, na qual, a redução abrupta dos níveis de hormona paratiroideia (PTH) induz uma

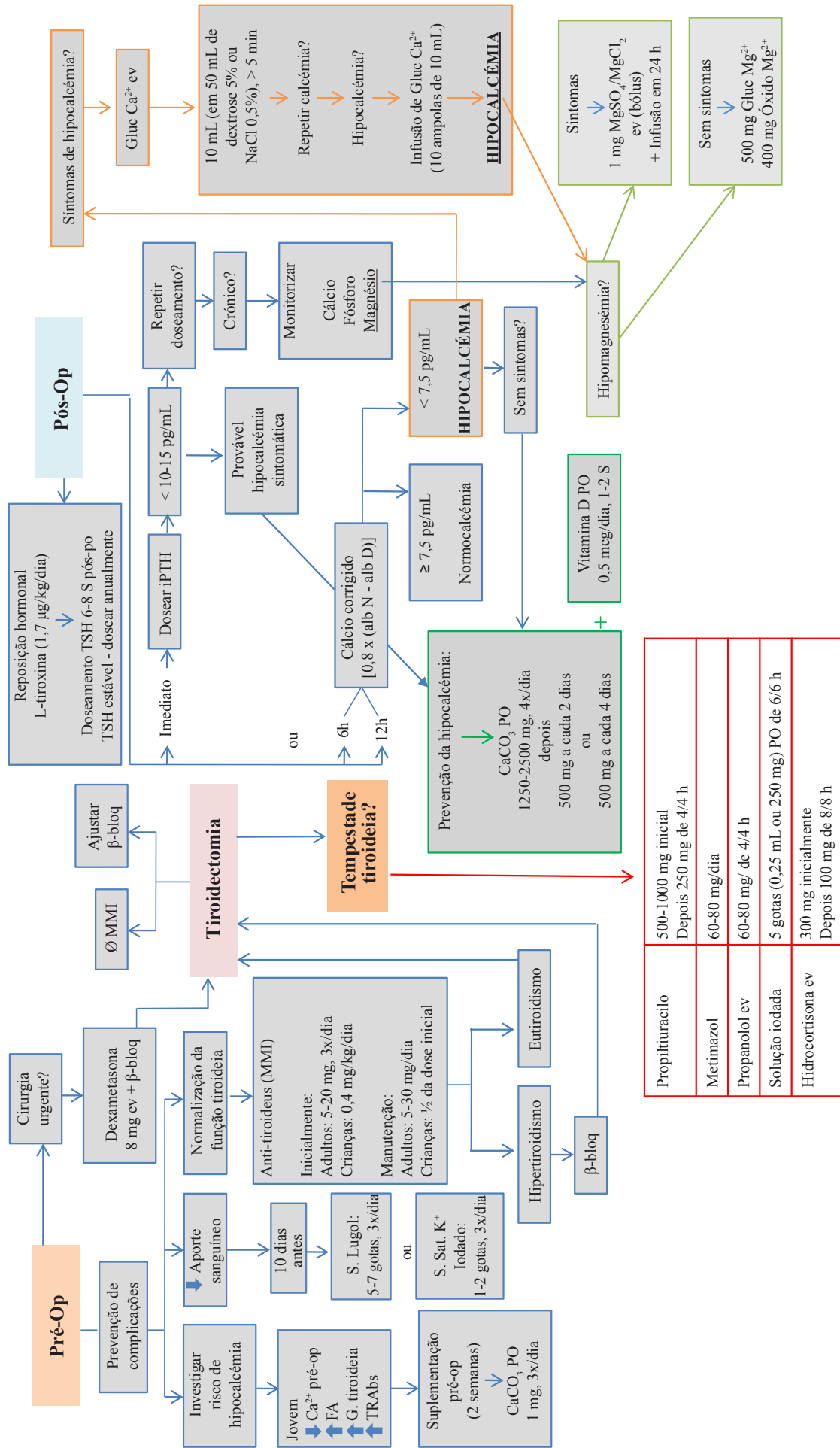


Figura 1. Proposta de atuação em esquema

Legenda: alb N - albumina normal; alb D - albumina do doente; TRAbs - anticorpos anti-receptor da tirofina; Ca²⁺ - cálcio; CaCO₃ - carbonato de cálcio; ev - endovenoso; FA - fosfatase alcalina; g - glândula tireoideia; Gluc Ca²⁺ - gluconato de cálcio; iPTH - hormona paratireoideia intacta; L-tiroxina - levotiroxina; MgSO₄ - sulfato de magnésio; MgCl₂ - cloreto de magnésio; MMI - metimazol; óxido Mg²⁺ - óxido de magnésio; PO - per os; pós-op - pós-operatório; pré-op - pré-operatório; S - semanas; S. Lugol - solução de Lugol; S. Sat. K⁺ - solução saturada de potássio; TSH - tirofina ou hormona estimulante da tireoide; β-bloq - beta-bloqueante; Ø - suspender.

Tabela 1. Diagnóstico clínico da tempestade tiroideia, segundo as *guidelines* da American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists¹

Critério	Pontos
Disfunção termorreguladora	
Temperatura (°C)	
37,2-37,7	5
37,8- 38,2	10
38,3-38,8	15
38,9-39,4	20
39,5-39,9	25
≥ 40	30
Cardiovascular	
Taquicardia (batimentos por minuto)	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥ 140	25
Fibrilhação auricular	
Ausente	0
Presente	10
Insuficiência cardíaca congestiva	
Ausente	0
Ligeira	5
Moderada	10
Severa	20
Disfunção gastro-intestinal/hepática	
Ausente	0
Moderada	10
Severa	20
Disfunção do sistema nervoso central	
Ausente	0
Ligeira	10
Moderada	20
Severa	30
História precipitante	
Ausente	10
Presente	0
Total	
> 45	Tempestade tiroideia
25-44	Tempestade tiroideia eminente
< 25	Tempestade tiroideia improvável

interrupção da atividade dos osteoclastos e reabsorção de osso, provocando um aumento do consumo de cálcio, fosfato e magnésio pela massa óssea, com consequente agravamento da hipocal-

cémia, hipofosfatémia e hipomagnesémia.¹⁰

A reposição hormonal é igualmente importante após TT e deve ser efetuada com levotiroxina diária (na dose de 1,7 µg por kg). A TSH deve ser doseada 6 a 8 semanas após a cirurgia e quando esta estabiliza, deve dosear-se anualmente se não se verificarem sintomas.¹

A alta do doente poderá ser programada apenas se este estiver assintomático e se a calcémia for normal e se mantiver estável. A primeira consulta pós-operatória poderá realizar-se 1 a 2 semanas após a alta. Nas consultas agendadas posteriormente, deve obviamente ser monitorizada a calcémia e realizar-se suplementação sempre que necessário assim como investigar-se o eventual desenvolvimento de hipoparatiroidismo crónico e hiperfosfatémia em análises frequentes^{1,11} (Fig. 1).

Conclusão

Ao verificar-se indicação cirúrgica num doente com DG, há que ter em conta a maior propensão para desenvolvimento de complicações intra e pós-operatórias.

Da pesquisa realizada, constatou-se a existência de escassas publicações que orientem de forma objetiva o conjunto de procedimentos a realizar perante um doente com DG submetido a TT.

Os autores propõem um conjunto de orientações, baseado na pesquisa realizada, que consiste apenas numa proposta, face à escassez de literatura neste contexto.¹²⁻²⁰

Salienta-se que, tão importante quanto a avaliação do doente pela equipa cirúrgica, é a avaliação e seguimento realizadas pelo Endocrinologista, no sentido de se minimizarem importantes complicações. Realça-se a necessidade do desenvolvimento de protocolos que orientem o tratamento cirúrgico da DG.

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem a todo o Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, que colaborou com a realização do presente estudo.

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

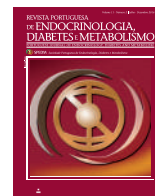
1. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee C, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *The American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid.* 2011;21:593-630.
2. Lennard TW. *Endocrine Surgery.* 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014.
3. The British Association of Endocrine Surgeons. Guidelines for the surgical management of endocrine disease and training requirements for endocrine surgery. London: BAES; 2003.
4. Oltmann S, Brekke A, Schneider D, Schaefer S, Chen H, Sippel R.

- Preventing post-operative hypocalcemia in Graves' patients: A prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:952-8.
5. Yamashita H, Nogucho S, Tahara K, Watanabe, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol*. 1997; 47: 71-7.
 6. Eng P, Cardona G, Fang S, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999; 140: 3404-10.
 7. Welch K, McHenry C, Total thyroidectomy: Is morbidity higher for Graves's disease than nontoxic goiter? *J Surg Res*. 2011;170:96-9.
 8. Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Lenzi E, Ottaviano A, Scatizzi M. Dexamethasone prophylaxis before thyroidectomy to reduce postoperative nausea, pain, and vocal dysfunction: a randomized clinical controlled trial. 2011. *Head Neck*. 2011;33:840-6.
 9. Roh J, Park C. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2006;192:675-8.
 10. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2273-83.
 11. Goldman L. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
 12. Vincent JL. *Textbook of Critical Care*. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.
 13. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D, Serra A, Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:1-20.
 14. King T, Brucker M. *Pharmacology for Women's Health*. London: Jones & Bartlett Learning; 2010.
 15. Santini J, Alfonsi J, Bonichon F, Bozec A, Giovanni A, Goichot B, et al. Patient information ahead of thyroid surgery. Guidelines of the French Society of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130:363-8.
 16. Yip J, Lang B, Lo C. Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. *Am J Surg*. 2012; 203:162-7.
 17. Chen H. Pre-operative management of patients with Graves' disease. *Surgery*. 2008;143:292-3.
 18. Wong C, Price S, and Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg*. 2006; 30:825-32.
 19. Neves C, Alves M, Delgado JJ, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med*. 2008;22:137-46.
 20. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertiroidismo da doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45:609-18.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo de Revisão

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Diabetes *Mellitus* no Doente com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana



Filipa Gomes^a, Patrícia Vasconcelos^b, Patrícia Pacheco^c

^aServiço de Medicina I do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

^bServiço de Medicina III do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

^cServiço de Infeciologia do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 31 de julho de 2015

Aceite a 18 de agosto de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Antirretrovirais
Diabetes Mellitus
Fármacos Anti-VIH
Hipoglicemiantes
Infecções por VIH

R E S U M O

A terapêutica antirretroviral levou a uma redução significativa da morbi e mortalidade nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana. No entanto, as complicações cardiometabólicas do tratamento e o envelhecimento desta população têm alargado a complexidade de cuidados para a gestão de comorbilidades cardiovasculares. O aumento da insulinoresistência e da prevalência da diabetes *mellitus* tipo 2 nestes doentes é já conhecida há alguns anos, sendo, deste modo, importante conhecer as particularidades do rastreio e da abordagem terapêutica desta doença metabólica. O presente trabalho tem como objetivo rever a abordagem diagnóstica e terapêutica da diabetes *mellitus* no doente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, assim como as interações farmacológicas entre a terapêutica antirretroviral e os antidiabéticos, visto que a literatura é escassa neste tema, que consideramos ser útil na prática clínica.

Diagnostic and Treatment of Diabetes Mellitus in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

A B S T R A C T

The antiretroviral therapy led to a significant reduction of morbidity and mortality in patients infected with human immunodeficiency virus. However, the cardiometabolic changes of the treatment and the population aging resulted on increased complexity of care for the management of cardiovascular morbidities. The increase of insulin resistance and prevalence of type 2 diabetes mellitus in these patients is already known for some years, and, therefore, it is important to know the screening tests and how to manage this metabolic disease, as well as the pharmacological treatment. This article aims to review the diagnosis and treatment of diabetes mellitus in patients infected with human immunodeficiency virus, and also the drug interactions between antiretroviral therapy and antidiabetic drugs, since the literature is poor in this area that we consider useful in clinical practice.

Keywords:

Anti-HIV Agents
Anti-Retroviral Agents
Diabetes Mellitus
Hypoglycemic Agents
HIV Infections/drug therapy

Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) afeta cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo. Com a introdução da terapêutica antirretroviral (TAR) verificou-se uma redução

significativa da morbilidade e mortalidade nas pessoas infetadas pelo VIH.¹ No entanto, as complicações cardiometabólicas do tratamento do VIH, para além do envelhecimento da população infetada, têm alargado a complexidade de cuidados para a gestão de comorbilidades cardiovasculares.²

O aumento da insulinoresistência (IR) e da prevalência da diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 nos doentes infetados pelo VIH é já conhecida há alguns anos.^{3,4} A DM é uma doença crónica metabólica multissistémica que condiciona efeitos deletérios micro e macrovasculares. São reconhecidos três subgrupos de doentes

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: afgomes@gmail.com (Filipa Gomes)

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca - Serviço de Medicina I
IC19

2720-276 Amadora

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.027>

1646-3439/© 2017 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/>).

com DM e infecção VIH: os doentes com DM pré-existente à infecção VIH; aqueles a quem é diagnosticada DM no início da infecção pelo VIH e os que desenvolvem DM após início da TAR.⁵ O aumento da prevalência da DM nos doentes com infecção VIH tem sido relacionado primariamente com os fatores de risco tradicionais (idade, género e distribuição da gordura corporal), contudo parece haver efeitos vasculares diretos, quer da TAR, quer de outros fatores associados à infecção pelo VIH (fatores inflamatórios, imunes e virais).⁶ As alterações da distribuição da gordura corporal têm sido descritas nos doentes infetados pelo VIH, sobretudo nos expostos a fármacos antirretrovirais mais antigos.⁷ Numa amostra de 221 doentes portugueses com infecção VIH sob TAR foi observada uma prevalência de lipodistrofia de 63,6%.⁸ Contudo, as recentes alterações na TAR têm permitido diminuir esta prevalência da lipodistrofia, a qual está associada a um risco acrescido de DM,⁹⁻¹¹ porque parece que esta anormalidade da distribuição da gordura corporal acelera a disfunção das células β pancreáticas, definindo um estado de IR.¹² Por outro lado, a TAR tem sido também associada à DM, em consequência da recuperação do bem-estar do doente, com melhoria do apetite e aumento ponderal, que acompanham a efetividade do tratamento antirretroviral.⁵ Além disso, determinados fármacos antirretrovirais aumentam a IR pela alteração do fluxo de substratos, incluindo os ácidos gordos livres,¹³ acumulação de lípidos intramiocelulares,¹⁴ alteração nos níveis de adipocinas, nomeadamente diminuição da adiponectina,¹⁵ redução da expressão dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ) nos adipócitos subcutâneos,¹⁶ além de contribuírem diretamente para alterações da homeostase da glicose.

O presente trabalho tem como objetivo rever as particularidades do diagnóstico da DM no doente com infecção VIH, assim como os desafios no seu tratamento e as interações farmacológicas entre a TAR e os antidiabéticos orais ou injetáveis, uma vez que a literatura é escassa neste tema que consideramos ser útil na prática clínica.

Diagnóstico da Diabetes Mellitus

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs, desde 1999, a existência de três critérios para o diagnóstico da DM: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, um valor de glicemia determinado 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose por via oral - prova de tolerância à glicose oral (PTGO) ≥ 200 mg/dL ou um valor ocasional de glicemia ≥ 200 mg/dL, se acompanhado de sintomas clássicos exopoliativos (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). Em 2009, e na sequência de uma proposta da American Diabetes Association (ADA), a OMS incluiu um novo critério: hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.^{17,18} A Direção Geral da Saúde (DGS), através da sua Norma 002/2011, adotou para Portugal um dos quatro critérios para o diagnóstico da DM (Tabela 1). De salientar que o seu diagnóstico não deve ser realizado com base num único valor anormal de glicemia em jejum, de HbA1c ou de uma PTGO de uma pessoa assintomática, sendo necessária confirmação com uma nova determinação, após uma a duas semanas. A única exceção que não carece de medidas adicionais para o diagnóstico é a glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL, quando acom-

panhada de sintomas exopoliativos. Ainda assim, se houver uma avaliação simultânea da glicemia em jejum e da HbA1c, em que ambos são valores de diagnóstico, este fica confirmado, contudo se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise (Tabela 1).¹⁹

Podem seguir-se os critérios de diagnóstico para a população em geral e efetuar-se o rastreio da DM a todos os doentes com infecção VIH na altura do diagnóstico da infecção e, posteriormente, em intervalos regulares. Porém, a maioria dos autores recomenda este rastreio não só à data do diagnóstico da infecção VIH, mas também quando se inicia TAR, três a seis meses após o seu início ou se houver substituição terapêutica.^{5,20,21} Apesar da ADA recomendar a HbA1c para o rastreio da DM, na população em geral, como alternativa à glicemia em jejum e à PTGO devido à sua elevada especificidade (97,5%), nos doentes com infecção VIH este parâmetro isolado apresenta uma sensibilidade reduzida (40,9%)²⁰ porque subestima os valores de glicose sérica.^{18,20,22}

A ADA sugere a HbA1c como um aceitável teste de rastreio, a menos que existam anormalidades na estrutura eritrocitária (e.g. hemoglobinopatias) ou um elevado *turnover* eritrocitário (e.g. gravidez, hemorragia major, hemólise ou anemia ferro-pénica).^{18,23-25} Dois estudos realizados sugeriram que a HbA1c subestima os níveis de glicemia em jejum nos doentes com infecção VIH, possivelmente como resultado de um pequeno grau de hemólise,^{22,26} ainda que o significado clínico deste efeito seja incerto.^{27,28}

Apesar do grau de discordância variar, o volume globular médio aumentado, que pode relacionar-se com a exposição aos análogos da timidina, zidovudina (ZDV) e estavudina (d4T),^{20,26} a terapêutica com inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR) e o reduzido número de células T CD4⁺ estão associados a uma discrepância entre os valores de HbA1c e de glicemia em jejum (Fig. 1).^{18,22,27,28} Em contrapartida, o tenofovir (TDF) parece não interferir na relação entre estes valores.¹⁸ Assim, verifica-se que a TAR tem uma influência variável na relação entre a HbA1c e a glicemia em jejum. A determinação destes dois parâmetros conjuntamente é provavelmente o melhor método de rastreio da diabetes neste grupo de doentes.¹⁸

Caso não se detetem alterações, deve ser efetuada uma determinação da glicemia em jejum a cada seis meses, mas se esta se apresentar elevada a sua vigilância deve ser mais estrita, com reavaliação a cada três meses.²¹

Tratamento

Modificação do estilo de vida

O tratamento não farmacológico deve ser a primeira abordagem, passando pela modificação do estilo de vida.^{20,21}

Substituição da TAR

A substituição da TAR no tratamento dos doentes com DM e infecção VIH ainda é controverso. A maioria dos antirretrovirais que induzem alterações no metabolismo da glicose (inibidores da protease (IP) de primeira geração e os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR): didanosina (ddI), ZDV e d4T) já não são utilizados de uma forma corrente pelos seus perfis de toxicidade.²⁹ Porém, se se verificarem alterações no metabolismo

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de DM, segundo a DGS

Critérios de diagnóstico	Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dL
	Glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL + sintomas clássicos exopoliativos
	Glicémia às 2h PTGO (75 g glicose) ≥ 200 mg/dL
	HbA1c $\geq 6,5\%$

Fatores que influenciam a determinação da HbA1c

1. Eritropoiese

HbA1c aumentada: deficiência de ferro ou de vitamina B12, diminuição da eritropoiese.

HbA1c diminuída: administração de eritropoietina, ferro ou vitamina B12, reticulocitose, doença hepática crônica.

2. Alteração da hemoglobina

Alterações genéticas ou químicas na hemoglobina: hemoglobinopatias, HbF, metahemoglobina, podem aumentar ou diminuir o HbA1c.

3. Glicação

HbA1c aumentada: alcoolismo, insuficiência renal crônica, diminuição do pH intraeritrocitário.

HbA1c diminuída: aspirina, vitamina C e E, algumas hemoglobinopatias, aumento do pH intraeritrocitário.

HbA1c variável: determinantes genéticas.

4. Destruição dos eritrócitos

HbA1c aumentada: aumento do tempo de vida dos eritrócitos: esplenectomia.

HbA1c diminuída: diminuição do tempo de vida dos eritrócitos: hemoglobinopatias, esplenomegalia, artrite reumatoide, fármacos tais como, antirretrovirais, ribavirina e dapsona.

5. Doseamento

HbA1c aumentada: hiperbilirrubinemia, hemoglobina carbamylada, alcoolismo, doses elevadas de aspirina, consumo crônico de opiáceos.

HbA1c diminuída: hipertrigliceridemia.

HbA1c variável: hemoglobinopatias.

Adaptado de World Health Organization. Use of glycoated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation.²⁴

Figura 1. Fatores que influenciam a determinação da HbA1c

da glicose, temporalmente associadas ao início da TAR (nomeadamente ao lopinavir/ritonavir (LPV/r) que ainda é utilizado), e outras opções terapêuticas estiverem disponíveis, a substituição da TAR deve ser considerada,²¹ embora esta alteração seja de benefício incerto.

Objetivos glicêmicos

Atualmente os objetivos glicêmicos dos doentes com DM dependem da idade e suas comorbilidades, da propensão para hipoglicemias, do tempo de duração da doença, da motivação do doente e da sua atitude perante a doença. As mais recentes *guidelines* da ADA recomendam a individualização como chave terapêutica.¹⁷ O controlo glicémico, particularmente através do tratamento intensivo nos diagnósticos recentes de DM,³⁰ sejam eles em doentes com ou sem infeção VIH, proporciona uma redução importante das complicações macrovasculares da DM (doença coronária, cerebrovascular e doença arterial periférica). Em contrapartida, nos diabéticos de longa data e com múltiplas comorbilidades, este controlo agressivo pode associar-se a um maior risco e mortalidade cardiovascular, essencialmente pela ocorrência de hipoglicemias graves se a seleção de fármacos recair sobre aqueles com esse potencial. Relativamente às complicações microvasculares da DM (retinopatia, neuropatia e nefropatia), foi demonstrada a sua redução, na população em geral, com o controlo glicémico adequado.³⁰⁻³³

Tratamento farmacológico

Se após alteração do estilo de vida, os objetivos glicêmicos não forem atingidos, temos à disposição múltiplas opções terapêuticas farmacológicas.²⁰ O tratamento da DM nestes doentes representa um grande desafio pelas particularidades que o doente com infeção VIH apresenta. A presença de comorbilidades (hepatite C, tuberculose e/ou infeções oportunistas), a elevada IR, a polimedicação que condiciona uma maior probabilidade de interações farmacológicas, o risco de toxicidade hepática ou renal pelo facto de muitos apresentarem lesão de órgão prévia e as infeções gastrointestinais que podem diminuir a tolerabilidade e absorção dos antidiabéticos orais, são um conjunto de fatores que contribuem para a difícil escolha do antidiabético ideal.^{5,20}

Segundo as mais recentes recomendações da ADA em 2015 para a população em geral, a metformina é a terapêutica oral de primeira linha, a não ser que esteja contraindicada ou não tolerada pelo doente. Se ao fim de três meses não se atingirem os objetivos glicêmicos, em monoterapia (não considerando a insulina) com dose máxima do fármaco, deve ser adicionado um segundo antidiabético oral ou injetável. Nos recém diagnósticos de DM tipo 2, deve iniciar-se terapêutica dupla caso o doente apresente HbA1c igual ou superior a 9%. Nos doentes sintomáticos ou com glicemias iguais ou superiores a 300–350 mg/dL ou HbA1c igual ou superior a 10-12%, deve ser considerado o uso de insulina com ou sem terapêutica adjuvante.¹⁷

A **Tabela 2** aborda sumariamente as possíveis interações farmacológicas entre os antidiabéticos disponíveis e a TAR, que deve ser tida em especial consideração nos doentes com infeção VIH.

BIGUANIDAS [METFORMINA]

A metformina pertence à classe das biguanidas e é o antidiabético oral (ADO) de primeira linha nos doentes com infeção VIH e diagnóstico recente de DM.²⁰ Melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose^{5,21} e apresenta a vantagens como a redução, em média, de 1% da HbA1c, sem hipoglicemias ou aumento de peso, e, possivelmente, do risco de eventos cardiovasculares.³⁴ Os efeitos secundários gastrointestinais (particularmente as náuseas e a diarreia) são mais frequentes em comparação com os outros ADOs.⁵ No entanto, podem ser atenuados através do início de uma dose baixa, com aumento progressivo a cada três a cinco dias (máximo de 2,5 g/dia), de forma a melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.³⁵ Nestes doentes, deve ser efetuado o ensino da sintomatologia de acidose láctica (fadiga, perda de peso, náuseas, dor abdominal, dispneia, arritmia, entre outros) dado o risco, ainda que raro, associado a esta terapêutica.^{5,20,21} De notar que a metformina pode agravar a lipodistrofia,³⁶ muitas vezes presente no doente com infeção VIH. Reduz a gordura subcutânea com conseqüente perda ponderal,³⁶ sendo, por este motivo, contraindicada na tuberculose e na caquexia.^{5,20} Deve ter-se particular atenção aos doentes com disfunção renal,^{5,20}

Tabela 2. C Interações farmacológicas entre a TAR e os antidiabéticos. Adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.²⁹

Antiretrovirais		INIBIDORES DA PROTEASE						INNTR						INTR						INIBIDORES DA ENTRADA			INIBIDORES DA INTEGRASE		POTENCIADOR					
Antidiabéticos		DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	FTC	ABC	3TC	TDF	AZT	d4T	ddI	MVC	RAL	DTG	EVG	COBI								
ATV/r																														
BIGUANIDAS	Metformina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	a	a	a	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^c	
GLITAZONAS	Proglizazona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	
SULFONILUREIAS	Gliclazida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	
	Glibenclâmida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	
	Glimepirida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	
GLINDAS	Glipizida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	
	Nateglimida	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓↑	
INIBIDORES DA α-GLUCOSIDASE	Acarbose	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
INIBIDORES DA DPP-4	Saxagliptina	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^c	
	Sitagliptina	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^c	
	Vildagliptina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
AGONISTAS DO GLP-1	Linagliptina	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^c	
	Exenatide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
GLIFLOZINAS	Liraglutide	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	
	Dapagliflozina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
INSULINA		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↔ Sem interações clinicamente significativa
↔ Estes fármacos não devem ser coadministrados
↔ Potencial interação farmacológica, que pode requerer ajuste de dose ou monitorização apertada
↔ Sem estudos realizados

↕ Sem efeito significativo; ↑ Potencial aumento das concentrações séricas do antidiabético; ↓ Potencial decréscimo/aumento das concentrações séricas do antidiabético; ↓↑ Potencial decréscimo/aumento das concentrações séricas do antidiabético, consoante a via que inibem ou ativem; a - elevado risco de acidose láctica; b - risco de prolongamento do intervalo PR; c - as variações séricas da concentração do ADO não são clinicamente significativas, dada a sua considerável janela de segurança.
INNTR - inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa; **INTR** - inibidores nucleósidos da transcriptase reversa; **ATV/r** - atazanavir/ritonavir; **DRV/r** - darunavir/ritonavir; **FPV/r** - fosamprenavir/ritonavir; **IDV/r** - indinavir/ritonavir; **LPV/r** - lopinavir/ritonavir; **SOV/r** - sofosbuvir/ritonavir; **EVV** - efavirenze; **ETV** - etravirina; **NVP** - nevirapina; **RPV** - rilpivirina; **FTC** - emtricitabina; **ABC** - abacavir; **3TC** - lamivudina; **TDF** - tenofovir; **AZT** - zidovudina; **ddI** - didanosina; **MVC** - maraviroc; **RAL** - raltegravir; **DTG** - dolutegravir; **EVG** - evitegravir; **COBI** - cobicistato
Comentário: A cor (verde, vermelha, amarela) usada para determinar o significado clínico da interação farmacológica é baseado no University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker, disponível em <http://www.hiv-druginteractions.org>¹

procedendo-se a redução da dose para um máximo de 1000 mg/dia nos doentes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 45 mL/min/1,73 m² e descontinuação deste ADO se a TFG for inferior a 30 mL/min/1,73 m².¹⁷ A insuficiência hepática (pelo risco de acidose láctica), o alcoolismo e a insuficiência cardíaca descompensada são também contra-indicações ao uso da metformina.^{35,37}

A metformina não carece de metabolização hepática, sendo excretada, exclusivamente, por via renal através de filtração glomerular e secreção tubular via OCT2 (transportador catiónico orgânico renal-2) e MATE-1-2K (*multidrug and toxin extruders*),³⁸ que determina interações farmacológicas com alguns antirretrovirais (Tabela 2), como o dolutegravir (DTG), que aumenta a concentração plasmática de metformina através da inibição da secreção tubular de metformina via OCT2. A sua utilização num doente, conjuntamente com metformina, não está contraindicada, carecendo apenas de monitorização glicémica estreita, podendo ser necessária uma redução da dose de metformina.^{38,39} Relativamente ao elvitegravir (EVG) e ao cobicistato (COBI), é improvável que estes fármacos aumentem os níveis séricos de metformina de forma clinicamente significativa. Porém, o COBI inibe reversivelmente a via MATE-1, podendo verificar-se aumento das concentrações séricas de metformina quando coadministrado com o Stribild® (elvitegravir/cobicistato/tenofovir/emtricitabina).^{38,40}

TIAZOLIDINEDIONAS [PIOGLITAZONA]

As tiazolidinedionas são fármacos sensibilizadores da ação da insulina, que reduzem a IR a nível hepático, muscular e do tecido adiposo, através da ativação dos recetores PPAR γ encontrados nesses tecidos, com repercussões no metabolismo glicídico e lipídico. A pioglitazona é a única tiazolidinediona disponível atualmente em Portugal.⁴¹ Apresenta um mecanismo de ação que lhe permite ser o antidiabético de escolha nos doentes com VIH e lipodistrofia, pela possibilidade de aumentar a gordura subcutânea.⁴² No entanto, foram demonstrados resultados controversos, verificando-se redução das transaminases, mas sem qualquer efeito no aumento de massa gorda e, portanto, com recuperação da lipoatrofia periférica.^{5,43}

Efeitos adversos como a osteoporose,⁴⁴ hematúria, o risco de neoplasia maligna da bexiga⁴⁵ que recentemente tem vindo a ser questionado⁴⁶⁻⁴⁸ e de retenção hídrica com insuficiência cardíaca congestiva têm levado à evicção deste ADO. A pioglitazona pode causar aumento de peso e é contraindicada nos doentes com doença hepática, pelo risco potencial de hepatotoxicidade.^{5,21,41}

A sua metabolização é hepática, essencialmente através do citocromo P450 (CYP) 2C8 e em menor escala pelo CYP 3A4 e 1A1, determinando também algumas interações farmacológicas com a TAR (Tabela 2).^{38,41} Os IP podem induzir um aumento das concentrações plasmáticas de pioglitazona, assim como o EVG e o COBI, estes últimos pela inibição do CYP 3A4. Em contrapartida, os INNTR, com exceção da rilpivirina (RPV), podem reduzir os níveis de pioglitazona.^{38,49,50}

SULFONILUREIAS [GLICLAZIDA, GLIBENCLAMIDA, GLIMEPIRIDA, GLIPIZIDA]

As sulfonilureias exercem os seus efeitos hipoglicemiantes através da estimulação da secreção de insulina pelas células β do pâncreas. Têm vantagens como a redução de 1% da HbA1c, porém, a curto-médio prazo, assiste-se a uma deterioração das células β , com progressão para o seu esgotamento funcional.⁵¹ Vários estudos demonstraram uma associação entre as sulfonilureias, so-

bretudo as de primeira e segunda geração, e o aumento de risco e morte cardiovascular.^{52,53} Estes ADO resultam, muitas vezes, em aumento ponderal, sendo o seu principal efeito secundário a hipoglicemia,⁵¹ devido ao seu mecanismo de ação, contudo verifica-se em menor grau com a gliclazida, sendo esta a sulfonilureia mais segura.

São metabolizadas pelo fígado, através do CYP 2C9 e 2C19, pelo que se deve ter atenção quando são usadas concomitantemente com o EVG e com alguns IP, como o nelfinavir (NFV) e o ritonavir (RTV), uma vez que estes diminuem as concentrações plasmáticas das sulfonilureias, através da indução do CYP 2C9. Da mesma forma, estes antidiabéticos devem ser usados com precaução se a TAR do doente incluir etravirina (ETV) ou efavirenze (EFV), pelo aumento da concentração das sulfonilureias, através da inibição da via CYP 2C9 (Tabela 2).³⁸ A doença hepática é, deste modo, uma contra-indicação relativa à utilização das sulfonilureias.

GLINIDAS [NATEGLINIDA]

Tal como as sulfonilureias, as glinidas induzem a secreção de insulina pelas células β do pâncreas, contudo ligam-se a um recetor diferente das sulfonilureias. A nateglinida pertence a esta classe, sendo um fármaco seguro e com rápido efeito de ação, no entanto, apresenta uma semi-vida mais curta do que a das sulfonilureias, devendo, assim, ser administrada mais frequentemente. À semelhança das sulfonilureias, a nateglinida apresenta risco de aumento ponderal, mas a hipoglicemia é menos frequente.

O seu metabolismo é hepático, essencialmente através do CYP 2C9 (70%) e, em menor escala, pela via CYP 3A4. Os IP, o EVG e o COBI podem diminuir/aumentar as concentrações de nateglinida pela ativação da via 2C9/inibição da via 3A4, enquanto que a ETV e o EFV o fazem pela inibição da via 2C9/ativação da via 3A4 (Tabela 2).^{38,49,50}

INIBIDOR DA α -GLICOSIDASE [ACARBOSE]

A acarbose é um inibidor da α -glicosidase que reduz a hiperglicemia pós-prandial. É um ADO com eficácia limitada que deve ser administrado no início das refeições (a sua eficácia diminui se tomado após as refeições). Deve ser iniciado em dose mais baixas, com aumento gradual, de forma a evitar os efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia e dor abdominal).^{38,54}

É metabolizada no trato gastrointestinal (< 2% atinge a circulação sistémica) não estando descritas interações conhecidas com a terapêutica antirretroviral.³⁸

INCRETINAS

Após a ingestão de alimentos, é secretada uma hormona incretina pelas células L-neuroendócrinas do íleo distal e do cólon, o *glucagon like peptide-1* (GLP-1), que estimula a secreção de insulina (glicose-dependente) pelas células β do pâncreas e suprime a produção de glicagina pós-prandial. O GLP-1 inibe o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e a ingestão de alimentos, particularidades que permitem um melhor controlo glicémico.⁵⁵⁻⁵⁷

Estão disponíveis duas classes terapêuticas que influenciam o GLP-1: análogos do recetor do GLP-1 e os inibidores da protease polipeptídica-4 (DPP-4).^{55,57} Os análogos do GLP-1 apresentam efeitos semelhantes ao GLP-1 endógeno, porém a sua semi-vida é mais prolongada,⁵⁵ enquanto que os inibidores da DPP-4 bloqueiam a enzima DPP4 que degrada o GLP-1, reduzindo, deste

modo, os níveis de glicemia através do prolongamento do efeito das hormonas incretinas.^{56,57}

ANÁLOGOS DO GLP-1 [EXENATIDO, LIRAGLUTIDO]

Os análogos do GLP-1 atualmente disponíveis são o exenatido e o liraglutido. São fármacos administrados por via subcutânea que reduzem a glicemia em jejum e pós-prandial⁵⁸ e cerca de 1-2% da HbA1c,⁵⁵ com a vantagem de não induzir hipoglicemias e preservar a função e estrutura das células β do pâncreas. Adicionalmente, os análogos do GLP-1 proporcionam uma perda ponderal⁵⁵ de cerca de 2-5 kg, com melhoria da distribuição da gordura corporal e do risco cardiovascular, de modo que poderá ser uma ferramenta útil no tratamento da DM tipo 2 associada à infeção VIH, a qual é caracterizada por uma obesidade central, lipodistrofia e IR.^{58,59}

O custo dos agonistas do recetor da GLP-1 é ainda elevado e os efeitos secundários mais frequentemente associados são náuseas, que acabam por diminuir ao longo do tempo, vômitos e diarreia.⁵⁵ Além disso, estão descritos casos de pancreatite associados à terapêutica com exenatido. Encontram-se ainda a decorrer estudos de *outcome* cardiovascular de longa duração para este fármaco.⁶⁰

O exenatido apresenta um metabolismo mínimo e o liraglutido não é metabolizado via CYP, mas por endopeptidases endógenas, pelo que não estão descritas interações farmacocinéticas destes antidiabéticos com a TAR.³⁸ Apenas de realçar que o liraglutido pode prolongar o intervalo PR, pelo que deve ser administrado com precaução se associado a antirretrovirais que também aumentem este intervalo, como os IP e a RPV. O liraglutido é contraindicado nos doentes com história familiar de carcinoma medular da tiróide e nos doentes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2.⁶¹

Os análogos do GLP-1 são uma opção nos doentes sob monoterapia com metformina que não atingiram o controlo glicémico, nos casos de contraindicação à metformina ou em associação com outros antidiabéticos orais, como as sulfonilureias e as tiazolidinedionas, ou mesmo com insulina.¹⁷

INIBIDORES DA DPP-4 [VILDAGLIPTINA, SITAGLIPTINA, SAXAGLIPTINA, LINAGLIPTINA, ALOGLIPTINA]

Os inibidores da DPP-4 apresentam algumas vantagens comparativamente aos análogos do GLP-1, como a administração por via oral, o seu menor custo e menores efeitos gastrointestinais, porém com reduções ligeiramente inferiores na HbA1c (0,5-1,0%).^{55,62} No caso de disfunção renal deve ser efetuado o ajuste de dose dos inibidores da DPP-4 eliminados por via renal (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina e alogliptina), consoante a *clearance* da creatinina. Já a linagliptina tem a particularidade de não necessitar de ajuste de dose, quer nos doentes com disfunção renal, quer naqueles que apresentam disfunção hepática.⁶³⁻⁶⁵

Além do seu efeito no metabolismo glicídico, as DPP-4 (também conhecidas por complexo proteico-2 adenosina desaminase ou antigénio de ativação de células T CD26)^{57,62} estão implicadas na regulação de funções que podem afetar particularmente os doentes com infeção VIH.⁵⁶ O antigénio CD26 é uma glicoproteína de superfície celular com atividade enzimática DPP-4 no seu domínio extracelular, que se encontra presente em vários tipos de células,⁵⁷ incluindo as células T e as células epiteliais do fígado, rim e intestino. O complexo CD26/DPP-4 está envolvido na estimulação das células T, na transdução de sinal e na interação entre

células apresentadoras de antigénios e células T CD4⁺.^{56,62}

A inibição da atividade das DPP-4 pelos ADO no tratamento da DM, resultam na supressão da proliferação das células T *in vitro* e na diminuição da produção de anticorpos *in vitro*.⁵⁶ Apesar desta classe de fármacos ainda não estar amplamente estudada nos doentes com infeção VIH, está descrito um risco teórico de imunodeficiência e exacerbação de infeções com o uso destes antidiabéticos orais.⁵ Neste sentido desenvolveram-se estudos, dos quais se destaca um com 20 doentes não diabéticos com infeção VIH sob TAR, com carga viral indetectável, e terapêutica com sitagliptina ou placebo. Embora as gliptinas apresentem alvos moleculares nas células do sistema imunitário, não se observaram decréscimos na contagem de células T CD4⁺ e a carga viral permaneceu indetectável. Além disso, a sitagliptina não aumentou os níveis de TNFR2, um marcador de ativação do sistema imunitário que tem sido associado à inflamação e à IR no doente com infeção VIH. Apesar de se tratar de um estudo pequeno, concluiu-se que a sitagliptina pode ser administrada com segurança dos doentes com infeção VIH sob TAR com IP e/ou INTR.⁵⁶

De notar que a saxagliptina é intensamente metabolizada pelo fígado via CYP 3A4/5, comparativamente à sitagliptina e linagliptina, pelo que deve ser usada com especial precaução, com redução de 50% da dose, quando coadministrada com inibidores do CYP 3A4/5, como o RTV, indinavir (IDV), saquinavir (SQV) e atazanavir (ATV).^{38,63} O aumento da concentração sérica de sitagliptina, linagliptina ou saxagliptina que pode ocorrer com os IP, com o EVG e com o COBI, ou a diminuição dos seus níveis com os INNTR parece ser pouco significativo devido à grande janela de segurança que estes fármacos apresentam. Além do CYP 3A4/5, a sitagliptina é também metabolizada pelo CYP 2C8. A vildagliptina não interage com a TAR uma vez que não é metabolizada via CYP (Tabela 2).³⁸

GLIFLOZINAS [DAPAGLIPTINA]

Relativamente a esta classe de fármacos, em Portugal, apenas temos disponível a dapagliflozina. As gliflozinas são inibidores do cotransportador-2 sódio glicose (SGLT2) e, deste modo, bloqueiam a reabsorção de glicose a nível do túbulo proximal renal, por um mecanismo insulino-independente, com consequente excreção de glicose.⁶⁶ As vantagens observadas com as gliflozinas incluem a perda ponderal de aproximadamente 2 kg e a redução da pressão arterial, na ausência de hipoglicemias. Porém, há que realçar o impacto da glicosúria que pode predispor a infeções bacterianas ou fúngicas do trato urinário, efeitos adversos mais frequentes com este tipo de fármacos (incidência \geq 5%). Mais recentemente, Johnsson *et al* concluiu que o risco de infeções genitais fúngicas (vulvovaginite e balanite candidiásica) é superior ao risco de infeções do trato urinário, sendo independente da dose. No entanto, estes eventos são geralmente ligeiros a moderados, clinicamente controláveis e facilmente tratáveis, sendo rara a necessidade de interrupção do tratamento.⁶⁷

As gliflozinas não devem ser administradas nos doentes com disfunção renal moderada, com *clearance* da creatinina inferior a 60 mL/min, pela perda de eficácia do fármaco, e são contraindicados conjuntamente com os diuréticos de ansa, dado o risco de hipovolémia, pelo facto da excreção de glicose se acompanhar sempre da excreção de água.⁶⁸ Ainda que os estudos sejam escassos, não são conhecidas, até à data, interações medicamentosas com a TAR.

INSULINA

A insulina é o fármaco de eleição na terapêutica da DM do doente com infeção VIH.⁵ Apresenta um efeito anabólico, conhecido por reduzir os marcadores inflamatórios (e.g. TNF α). Não apresenta interações farmacológicas, sendo segura nos doentes com infeção VIH sob qualquer TAR e não reduz o apetite, nem condiciona efeitos adversos gastrointestinais. Além disso, não é contraindicada na disfunção renal e/ou hepática, assim como não aumenta o risco de doença cardiovascular.^{5,20} A hipoglicemia é o único efeito adverso considerável.

Conclusão

A gestão do doente com infeção VIH apresenta atualmente maior complexidade decorrente do envelhecimento desta população e da maior prevalência de comorbilidades, nomeadamente patologia cardiovascular, renal e metabólica, assim como pela existência de novas classes farmacológicas para o tratamento da DM, algumas ainda pouco estudadas nesta população.

O perfil metabólico dos antirretrovirais mais recentes melhorou consideravelmente, sendo residual, nos países desenvolvidos, a utilização de fármacos com impacto deletério sobre o metabolismo da glicose (e.g. d4T, ZDV e IP de primeira geração).

A DM representa, contudo, uma importante comorbilidade nesta população, com particularidades relevantes que importa conhecer, quer no diagnóstico (HbA1c com sensibilidade reduzida) e abordagem da DM, quer no tratamento farmacológico, nomeadamente a associação com os novos antirretrovirais, como a RPV e o DTG, bem como todos aqueles que se associam ao COBI.

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

- UNAIDS. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2015. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva:UNAIDS; 2015.
- Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:206-17.
- Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberloff M, Goetz MB, et al. HIV Infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009;23:1227-34.
- Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:657-65.
- Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3:1-2.
- Stein JH. Cardiovascular risks of antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2007;356:1773-5.
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS.* 2001;15:1389-98.
- Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, et al. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom.* 2010;13:197-203.
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012;26:303-14.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care.* 2008;31:1224-9.
- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130-9.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 2015;353:2093-9.
- Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2002;51:1143-7.
- Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes.* 2002;51:3163-9.
- Tong Q, Sankale J, Hadigan CM, Tan G, Rosenberg ES, Kanki PJ, et al. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1559-64.
- Bastard J-P, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet.* 2002;359:1026-31.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S9-S11.
- Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A1c as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:197-201.
- Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus: Norma 002/2011. Lisboa: DGS; 2011. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- Kalra S, Agrawal N. Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep.* 2013;13:419-27.
- Spollett GR. Hyperglycemia in HIV / AIDS. *Diabetes Spectr.* 2006;19:163-6.
- Diop M-E, Bastard J-P, Meunier N, Thévenet S, Maachi M, Capeau J, et al. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22:1242-7.
- Direção Geral da Saúde. Prescrição e determinação da hemoglobina glicada A1c: Norma 033/2011. Lisboa: DGS; 2011. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2011.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes.* 2009;1:9-17.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1c underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care.* 2009;32:1591-3.
- Glesby MJ, Hoover DR, Shi Q, Danoff A, Howard A, Tien P, et al. Glycated hemoglobin in diabetic women with and without HIV infection: data from the Women's Interagency HIV Study. *Antivir Ther.* 2010;15:571-7.
- Slama L, Palella Jr FJ, Abraham AG, Li X, Vigouroux C, Pialoux G, et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:3360-7.
- Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2014:K9-K15. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year

- follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
31. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med.* 1997;157:181-8.
 32. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
 33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
 34. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:221-8.
 35. Glucophage (metformin) Full Prescribing Information. Bristol Myers Squibb; 2009. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucofage_xr.pdf.
 36. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med.* 2007;8:420-6.
 37. Inzucchi SE. Metformin and Heart Failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2585-7.
 38. Cornish B, Tseng A. Actual and predicted pharmacokinetic interactions between antihyperglycemic agents and antiretrovirals actual and predicted pharmacokinetic interactions between antihyperglycemic agents and antiretrovirals. 2014[consultado Maio 2016] Disponível em: <http://www.hivclinic.ca>.
 39. Tivicay (dolutegravir) Full Prescribing Information. GlaxoSmithKline; 2014. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://http://www.viivhealthcare.com/media/58599/us_tivicay.pdf.
 40. HIV Drug Interactions. Disponivel em: <http://www.hiv-druginteractions.org>.
 41. Actos (pioglitazone) Full Prescribing Information. Takeda Pharmaceuticals America; 1999. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s0441bl.pdf.
 42. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:257-75.
 43. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;363:429-38.
 44. Schwartz A V, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3349-54.
 45. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care.* 2011;34:1369-71.
 46. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA.* 2015;314:265-77.
 47. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia.* 2015;58:493-504.
 48. Kazuhiro Araki KK. Does pioglitazone increase the risk of bladder cancer in Japanese diabetic patients? *Med Surg Urol.* 2014;04:10-2.
 49. VITEKTA (elvitegravir) Full Prescription Information. 2012. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203093s0001bl.pdf.
 50. TYBOST (cobicistat) Full Prescription Information. Gilead; 2012. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost_pi.pdf?la=en.
 51. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:737-54.
 52. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;174:185-6.
 53. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013:938-53.
 54. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
 55. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
 56. Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, Struthers H, Laciny E, Yarasheski KE. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: A pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:743-51.
 57. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.* 2012;33:187-215.
 58. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care.* 2010;33:1734-7.
 59. Oriot P, Hermans MP, Selvais P, Buyschaert M, Tribonniere X. Exenatide improves weight loss insulin sensitivity and beta-cell function following administration to a type 2 diabetic HIV patient on antiretroviral therapy. *Ann Endocrinol.* 2011;72:244-6.
 60. Byetta Safety Update for Healthcare Professionals. [consultado Maio 2016] Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190406.htm>.
 61. Victoza (liraglutide) Full Prescription Information. Novo Nordisk; 2010. [consultado Maio 2016] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0223411bl.pdf.
 62. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, et al. Sitagliptin Exerts an Antiinflammatory Action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3333-41.
 63. Onglyza (saxagliptin) Full Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals; 2009. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0223501bl.pdf.
 64. Galvus (vildagliptin) Full Prescription Information. Novartis; 2010. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.novartis.com.au/PI_PDF/gal.pdf.
 65. Januvia (sitagliptin) Full Prescription Information. Merck Sharp & Dohme; 2006. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf.
 66. Taylor SR, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2013;33:984-99.
 67. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27:479-84.
 68. FORXIGA (dapagliflozin) Full Prescription Information.; 2014. [consultado Maio 2016] Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s0031bl.pdf.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo de Revisão

Banting and Best: The Extraordinary Discovery of Insulin



Luís Cardoso^{a,b}, Dírcea Rodrigues^{a,b}, Leonor Gomes^{a,b}, Francisco Carrilho^a

^aDepartment of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^bFaculty of Medicine of the University of Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a XX de XXXX de 201X

Aceite a XX de XXXX de 201X

Online a 30 de junho de 2017

Keywords:

Diabetes Mellitus

Insulin/history

Pancreatic Extracts/history

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus

Extractos Pancreáticos/história

Insulina/história

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mkcardoso@gmail.com (Luís Cardoso)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Prof Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.039>

1646-3439/© 2017 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/>).

A B S T R A C T

Diabetes was a feared disease that most certainly led to death before insulin discovery. During the first two decades of the 20th century, several researchers tested pancreatic extracts, but most of them caused toxic reactions impeding human use. On May 1921, Banting, a young surgeon, and Best, a master's student, started testing the hypothesis that, by ligating the pancreatic ducts to induce atrophy of the exocrine pancreas and minimizing the effect of digestive enzymes, it would be possible to isolate the internal secretion of the pancreas. The research took place at the Department of Physiology of the University of Toronto under supervision of the notorious physiologist John MacLeod. Banting and Best felt several difficulties depaencreatising dogs and a couple of weeks after the experiments had begun most of the dogs initially allocated to the project had succumbed to perioperative complications. When they had depaencreatised dogs available, they moved to the next phase of the project and prepared pancreatic extracts from ligated atrophied pancreas. These extracts effectively reduced glycaemia on dogs. However, duct ligation was so time and animal consuming, that Banting and Best looked for alternatives and developed a method of extraction without the ligation procedure from fresh pancreata, which were readily available. These extracts were shown to be equally effective. Meanwhile, Collip, a biochemist of the University of Alberta, joined the group and developed a method for purifying insulin, which allowed its widespread human use. On 11 January 1922, Leonard Thomson, a 14-year-old boy with type 1 diabetes, received the first subcutaneous injections of Banting and Best's extracts. On October 1923, the Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Banting and MacLeod for the discovery of insulin. In disagreement with the Karolinska Nobel Committee, Banting shared his prize with Best and MacLeod shared his prize with Collip.

Banting e Best: A Extraordinária Descoberta da Insulina

R E S U M O

Antes da descoberta da insulina a diabetes era uma doença temida, que impreterivelmente conduzia à morte. Durante as duas primeiras décadas do século XX, vários investigadores testaram extratos pancreáticos, porém a maioria deles provocava reações tóxicas graves que impediam a sua utilização. Em maio de 1921, Banting, um jovem cirurgião, e Best, um estudante de Medicina, começaram a testar a hipótese de que a ligação dos ductos pancreáticos induziria a atrofia do pâncreas exócrino, minimizando o efeito das enzimas digestivas, e permitindo isolar a secreção interna do pâncreas. A investigação realizou-se no Departamento de Fisiologia da Universidade de Toronto, sob orientação do reconhecido fisiologista John MacLeod. Banting e Best tiveram dificuldades em realizar pancreatectomias e, após duas semanas de experiências, a maioria dos cães que MacLeod atribuíra ao projeto tinham morrido de complicações perioperatórias. Depois de alcançarem sucesso nas pancreatectomias, Banting e Best iniciaram a preparação de extratos a partir de pâncreas com ductos previamente ligados. Estes extratos reduziam eficazmente a glicemia em cães. No entanto, a ligação dos ductos exigia bastante tempo e animais, pelo que procuraram outras alternativas. Para tal, desenvolveram um método de extração a partir pâncreas frescos, que estavam facilmente disponíveis e não necessitavam da ligação dos ductos. Estes extratos mostraram-se igualmente eficazes. Entretanto, Collip, um distinguido bioquímico da Universidade de Alberta, juntou-se ao grupo e desenvolveu um método para purificar a insulina, que

permitiu o seu uso generalizado. Em 11 de janeiro de 1922, Leonard Thomson, um jovem de 14 anos com diabetes tipo 1, recebeu as primeiras injeções subcutâneas de extratos de insulina. Em outubro de 1923, Banting e Macleod foram galardoados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pela descoberta da insulina. Em desacordo com o Comité Nobel do Instituto Karolinska, Banting dividiu seu prêmio com Best e MacLeod com Collip.

Introduction

During the 18th and 19th centuries, the role of pancreas in glucose homeostasis went through remarkable advances. In 1815, the French chemist Michel Chevreul (1786–1889) showed that the sugar present in the urine of patients with diabetes was glucose.¹ In 1893, Gustave Édouard Laguesse (1861–1927) suggested that the cell clusters dispersed in the pancreatic parenchyma would form the endocrine tissue and have them called “islets of Langerhans”, honouring Paul Langerhans that described them 25 years earlier.² In 1901, Eugene Lindsay Opie (1873–1971) published his studies on pancreatic microscopy of patients with diabetes.^{3,4} He observed hyaline degeneration in the islets of Langerhans of a 17-year-old girl with diabetes for 2 years.⁴ Later, in 1910, he compiled more than 400 works in his book: “Disease of the Pancreas: Its Cause and Nature”.⁵ Leonid Ssobolew (1876–1919), who had inspired Opie’s work, reported partial and, in some cases, total absence of islets of Langerhans in 13 cases of fatal diabetes.⁶

Therefore, the evidence implicating the islets of Langerhans in the pathogenesis of diabetes was emerging and the following years were of intense research. In 1909, Jean De Meyer (1878–1934), a Belgian physician, postulated, long before the antidiabetic hormone was discovered, that the hypoglycaemic hormone was produced by the islets of Langerhans and have it called *insulin* (derived from *insula* Latin).⁷ A few years later, in 1916, Edward Albert Sharpey-Schäfer (1850–1935), a British physiologist

and physician, independently coined the same name for the antidiabetic hormone.⁸

The discovery of insulin did not emerge from vacuum. Between the late 19th and early 20th centuries, many researchers had devoted them to study the antidiabetic agent. It was estimated that between 1890–1910, about 400 researchers tried to treat diabetes with pancreatic extracts.⁹ The research of Frederick Banting, Charles Best, John MacLeod, and James Collip culminating with the successful administration of pancreatic extracts to humans will be reviewed here (Fig. 1).

Frederick Grant Banting (1891–1941)

Frederick Grant Banting was born on 14 November 1891. He was the fifth son of William and Margaret Banting, a family of Irish and Scottish descent, respectively. Banting studied at the local public school, in Allinston, and he was more successful on sports than on school.¹⁰ In the fall of 1912, Banting enrolled the Medical School at the University of Toronto. Despite his class (1T7) was scheduled to graduate in 1917, his course was shortened because of the war and the fifth year of the medical course was taught during the summer of 1916.¹¹ In 1917, he was sent to the front line with the Canadian Army Medical Corps and, on 28 September 1918, he was wounded at the Battle of Cambrai, in the northern of France.¹⁰ After the war he continued his training as a Surgery registrar under Clarence Starr supervision at the Hospital for Sick Children, in Toronto (1919–1920), where he developed a special

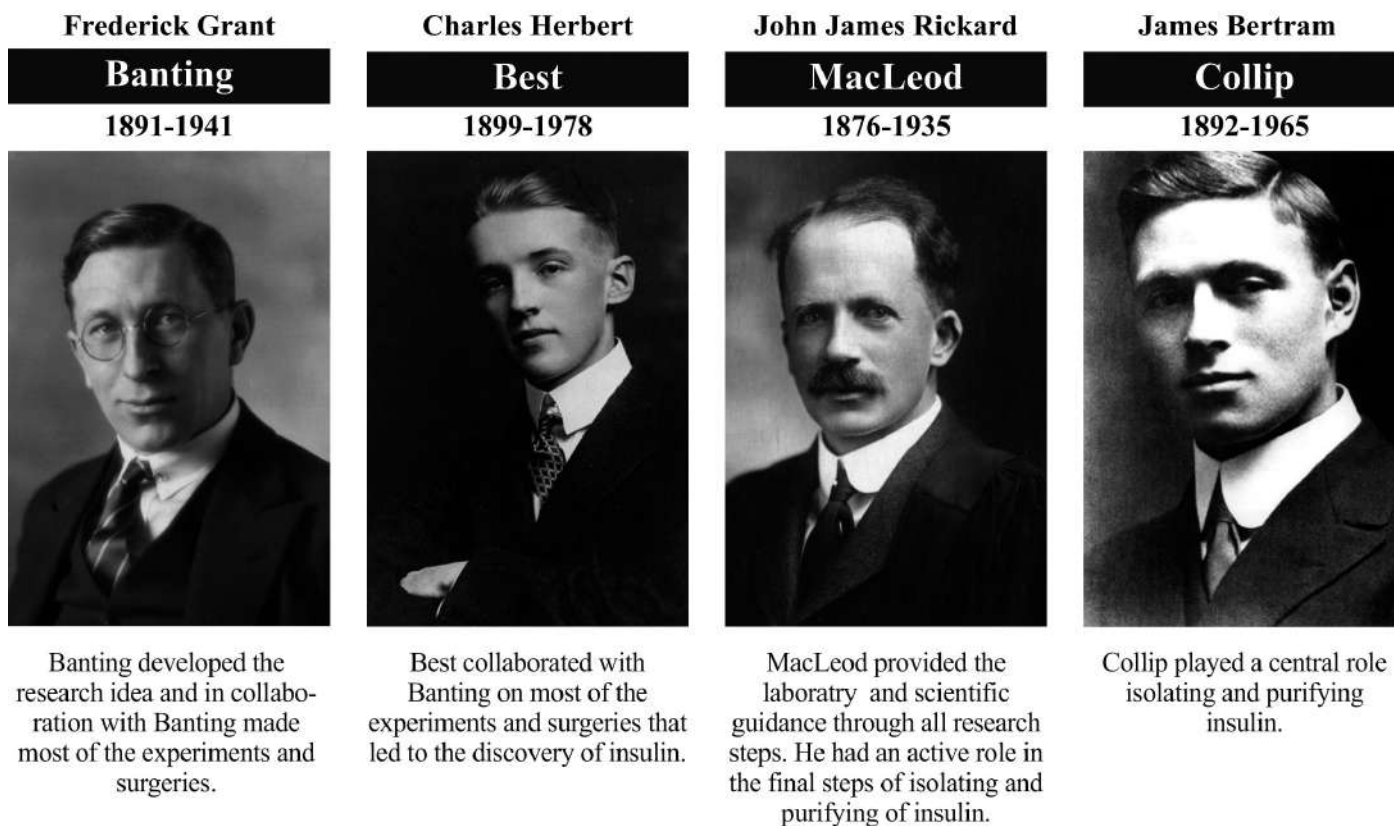


Figure 1. The Toronto group involved in the discovery of insulin.

interest on Orthopaedics. However, he was not able to secure a position at the hospital in 1920 and he moved elsewhere.¹²

On 1 July 1920, at the age of 29, Banting settled in London, a small town in Ontario, Canada. He started there his private practice, however, without much success. The first patient he attended came on 29 July, a former military, looking for an alcohol prescription because he would have friends coming over that weekend and he wanted to give them a drink.^{A,12} That month he has earned only \$4. To idle away the time, he built a garage and repaired a Ford he bought in fourth or fifth hand. Banting's life was not easy and he was going through great financial difficulties.

In October 1920, he applied for a part-time job as a demonstrator of anatomy and surgery at the Faculty of Medicine of University of Western Ontario. He was paid about \$2/hour.¹³ He met the physiologist Frederick Miller (1881–1967) and soon he offered his help, as part-time assistant, on the research of cerebellum physiology.¹⁴ Additionally, he was involved in teaching physiology to medical students. The idea of pancreatic duct ligation, causing exocrine pancreas atrophy, and therefore facilitating the extraction of the internal secretion came to him while preparing a talk for physiology students on carbohydrate metabolism. This idea eventually led to a chain of events that changed his life forever and ended with the discovery of insulin, in 1922.

In mid-March 1921, Banting's relationship with his girlfriend, Eddy Roach, had irreversibly degraded. He was again in extreme financial difficulties, therefore when he heard that an expedition going to Mackenzie River to search for oil was looking for a medical officer to accompany them, he decided to leave his fate on the toss of a coin: "Heads I was to do the research, tails I was to go to the Arctic to search for oil".¹² Arctic won, in three out of five tosses came up tails. However, a few weeks later he was informed that the expedition would not take a physician on board after all.¹⁵ After failing to arrange a job, Banting made intensive efforts to secure the start his research project on pancreatic diabetes in May 1922.

The events and experiments leading to the insulin discovery are discussed in the next sections. In 1923, after the discovery of insulin, Banting was appointed Chair of the Banting Institute, a position he retained until his death. During the same period, he was appointed honorary consulting physician at the Toronto General Hospital, the Hospital for Sick Children, and the Toronto Western Hospital.¹⁰ He researched other areas, such as cancer, silicosis, drowning, and flight disease.^{11,16-18}

In 1924, Banting got married with Marion Robertson, a radiology technician at Toronto General Hospital, with whom he had a son in 1928. His marriage was very problematic and he got divorced in 1932. Later, in 1937, he married again to Henrietta Ball, a technician from his department.^{10,11}

In the last years of his life, Banting had developed a growing animosity toward Best. He felt particularly exasperated when Best who, during World War II, had been lobbying to be appointed the Canadian medical expert for a liaison mission between Britain and North America, refused to make a trip to the United Kingdom.¹⁹ Aware of the risks, Banting decided that himself would take Best's place. The flight occurred on 21 February 1941, but unfortunately the plane crashed in Newfoundland, Canada, resulting in Banting's death.

Charles Herbert Best (1899–1978)

Charles Herbert Best, son of Herbert Huestis Best and Luella

Fisher, was born on 27 February 1899, in West Pembroke, Maine, United States. He spent part of his childhood and education there, and after his high school graduation, in 1915, he moved to Toronto, Canada.²⁰ Best temporarily attended Harbord Collegiate to prepare his University application and, in 1916, he enrolled the Bachelors of Arts on biochemistry and physiology at the University of Toronto.²¹ Regrettably, war time also affected Best and, in 1918, he interrupted his studies to join the Canadian army. He served in Petawawa, Ontario, on the 70th Battery of the Horse Artillery, as sergeant. Later he went to Wales, as part of a draft for the 2nd Canadian Tank Battalion.²⁰

In 1919, after military service, Best returned to Toronto and resumed his studies. In June 1921, with 22 years old, he was awarded a Bachelors of Arts degree in physiology and biochemistry.²²

Best and his classmate, and close friend, Clark Noble (1900–1978) started that summer a Master of Arts degree at the University of Toronto in the laboratory of MacLeod.²³ Since his youth, Best was very interested in diabetes and metabolism of carbohydrate metabolism research. When he was 15 years old, Best was deeply touched by his aunt Anna Best death. She had been treated by Elliott Joslin for diabetes with the undernutrition regimen. After moving to Pembroke, to stay with the Bests, Anna died in diabetic coma, in 1918.²⁴ Noble and Best were considered by MacLeod to assist Banting in his research. According to reports, they had decided who would start the first 4-week period by a coin toss. Best won the toss, and after four weeks he would be replaced by Noble. However, Best proved to be proficient in assisting Banting in the surgical technique, therefore they agreed that was in the best interest of the research that Best remained full time with Banting.²³

In 1925, Best was awarded with his Medical Doctor degree. Between 1925 and 1929, he decided to move to Europe, where he continued his research at the University of Freiburg and at the University of London.

Best and Noble's friendship survived the discovery of insulin, but it did not survive the turmoil that settled thereafter. Noble was an usher at Best and Margaret Hooper Mahon's wedding that took place on 3 September 1924. He had met his wife four years before at Noble's family farm. Unfortunately, the contacts between Best and Noble became sporadic, and on 16 June 1926, Best did not attend Noble's wedding because he was in London at that time.²³

In addition to insulin, Best dedicated himself to research blood transfusion during World War II, he discovered choline, and introduced heparin as treatment for thrombosis.²¹ Best died, in Toronto, on 3 March 1978 at the age of 79.

The Discovery of Insulin

The idea

At 02.00 hours of 31 October 1920, while preparing a talk he had to give to physiology students about a subject he was not familiar with, Banting read Barron Moses article: "The relation of the Islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of Pancreatic lithiasis" and wrote in his book notes (Fig. 2):²⁵ "Diabetes (sic)

Ligate pancreatic ducts of the dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosurea".²⁶

The next day he reported his idea to Miller, and because the Western's Department of Physiology was not equipped for that kind of research, he advised Banting to discuss the matter with

^A By that time, in Canada, alcohol was only sold for medical purposes.

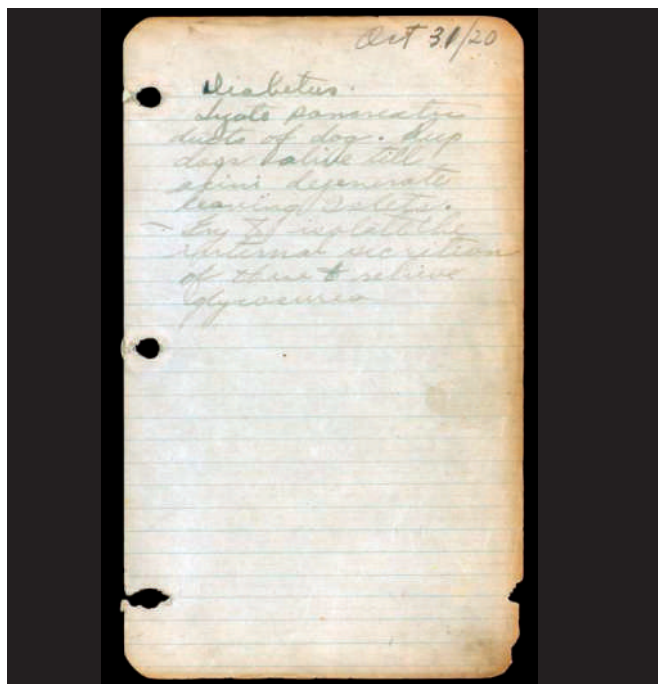


Figure 2. Banting's notebook record on the duct–ligation method for research of pancreatic internal secretions.

the specialist on metabolism of carbohydrates John James Rickard Macleod (1876–1935) at the University of Toronto.⁹ The meeting took place on 7 November 1920.¹⁰ MacLeod soon realized that the young Banting knew little about the pancreas, diabetes, or even the basic research methodology he intended to accomplish.¹² Nevertheless, after Banting persistence, Macleod agreed to provide a small unused room at the Department of Physiology and the assistance of a medical student. The experiments would begin at the end of the medical term, on May 1921, with the help of an assistant and 10 dogs.²⁷

Banting was not the first to propose that it would be possible to obtain the internal secretion of the pancreas through the duct ligation method. In 1902, Ssobolew had already proposed it.⁶ However, as the studies of Milne and Peters demonstrated, some islet degeneration occurred, as well as some exocrine acini preservation occurred.²⁸ In contrast to Banting and MacLeod's believe, and as shown by the German physiologist Rudolf Heidenhain in 1875, pancreatic extracts do not contain active proteolytic enzymes that would digest the internal secretions.^{29,30} The “zymogen which under certain conditions forms an active ferment” is activated when a pancreas is cut out and begins to deteriorate, however, this happens slowly and can be prevented by chilling.^{29,31} Roberts, a physiologist at Cambridge University, criticize deeply this misconception because “it is one of the best established facts in physiology that the proteolytic enzyme exists in the pancreas in an inactive form – trypsinogen – which is activated normally only on contact with another ferment, enterokinase, secreted by the small intestine”.³² And he concludes that “the production of insulin originated in a wrongly conceived, wrongly conducted, and wrongly interpreted series of experiments... I venture to believe that whatever success the remedy will have will be found to be due to the fact that the hormone has been obtained free from anaphylaxis-producing and other toxic substances”. Henry Hallett Dale (1875–1968) reacted to the harsh tone of Roberts' words and added that “it is a poor thing to attempt belittlement of a great achievement by scornful exposure of errors

in its inception”.³³

The development of experimental diabetes

On 14 May 1921, Banting visited the room where he would be working in the next weeks. The room looked more like a warehouse than a laboratory. Best had his last examination on 16 May and, in the following morning, he and Banting cleaned and prepared themselves the room to become better suited for research.³⁴ On 17 May, in the presence of MacLeod, Banting performed the first pancreatectomy.¹⁰ At that time, pancreatectomy was mainly a research procedure and possibly Banting had never done it before.

MacLeod decided to perform Hédon's two–step method: the first step included removing most of the pancreas, but keeping a small pedicle that was fixed in the abdominal subcutaneous tissue; the second step, should be done a week later, when the animal was recovered, and included the extraction of the pedicle, therefore completing the pancreatectomy and making the animal diabetic.³⁵ The first surgery was performed to a cocker spaniel (dog n.º 385). It took approximately 80 minutes to complete the first step. On 20 May, three days after the procedure, the dog died possibly due to wound infection.¹¹

On 18 May, Banting and Best started their epic self–learning journey depancreatizing dogs. That morning they did their first surgery alone. The dog died from anaesthetic overdose. The next dog was very small and Banting did not properly clamp the blood vessels, which led to the dog's death from bleeding immediately after surgery. On 19 May, the dog n.º 386, survived the first step of Hédon's procedure, but died on Saturday, 21 May 1921.¹¹ The four animals operated during the first week died from surgical complications. That same Saturday, Banting operated more carefully a fifth dog (n.º 387) and fixed the pancreatic pedicle closer to the skin in order to facilitate drainage.^{11,36}

The dog n.º 387 was recovering well. Therefore, Banting and Best felt that was time to move to the next phase of the experiment: pancreatic duct ligation, exocrine pancreas atrophy, and production of internal secretion extracts. The surgical technique was again challenging to the team, and the first dog undergoing duct ligation died three days after the surgery from infection, the second survived the surgery but Banting failed to ligate the pancreatic ducts, and the third dog died two days after surgery also from infection.¹¹ In the first two weeks of experiments seven out of ten operated dogs were death and Banting was worried about the mortality rate. In the following week, he gave a dog the same number of other one that had just died. In fact, dog's double numbering is seen in other occasions in the Banting's notebook during the summer of 1921.¹¹ By this time, they had already exhausted the 10 dogs provided by MacLeod and had no funding from the University, therefore they decided to use their own funding and began buying dogs on the streets for \$1–3.^{11,37}

Dog n.º 387 was recovering well from the first–step of Hédon's technique and was tested normal for glycosuria and blood glucose levels using the Myers–Bailey modification of the Lewis–Benedict method.^B On 28 May, Banting removed the remaining pedicle and completed the pancreatectomy for the first time.³⁶ Diabetes soon manifested, and glycosuria and blood glucose concentration of 0.35% were observed. The dog died on 1 June from infection found at the autopsy.

In June, MacLeod travelled to Europe on holidays but not before leaving a series of methodological instructions. According

^B This technique had proven to be advantageous and required much less blood than the procedures that John Rennie (1865–1928), Nicolae Constantiu Paulescu (1869–1931), and others before them had used.^{9,38,39}

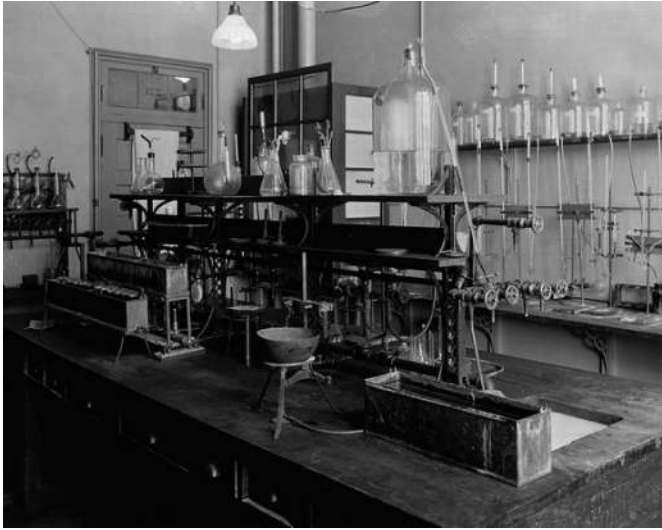


Figure 3. Laboratory 221 where Banting and Best undertook most of their research.

to Banting’s notes: “have dogs diabetic DN ratio constant for 3 days. meat diet, (1) intra peritoneal graft (2) subcutaneous graft (3) whole intravenous injection (4) Divided aq. 2 hours intravenous (5) subcutaneous injection”. Additionally, he suggested to keep “microscopic sections of remnant before and after transplant”, and that glucose (50 g) should be given “with whole gland remnant”.¹¹

On the first half of June, Banting and Best had two dogs with the first step of Hédon’s procedure completed and seven dogs with the pancreatic ducts ligated. On 15 of June, Banting successfully completed a pancreatectomy for the second time. He recorded this success on the dog n° 386!^C In the following weeks Banting and Best experienced multiple failures on dog’s pancreatectomy and ligation procedures.

The fact that surgeries were performed in a small room, previously used as a storage, right next to the animal facility and

^C Number previously used to identify a different dog.

laboratory did not guarantee the best surgical environment (Fig. 3). In July, Toronto’s high temperature and humidity were not the best conditions for healing and recovery of the operated animals, and only two out of the seven ligated dogs showed pancreatic degeneration, while both dogs that underwent pancreatectomy died from infection.

Experiments with pancreatic extracts

Banting and Best’s pancreatectomy success rate improved and, on 30 July 1921, they decided to treat depancreatised dogs with extracts prepared from pancreas of dogs with ligated ducts.³⁶ The degenerated pancreas from the dog n° 391, previously ligated on 7 June, was removed and prepared for intravenous administration. At 10:15 hours, on 30 July, the dog n° 410 received the first intravenous administration of pancreatic extracts. Glucose concentration decreased from 0.2% to 0.12% in the first hour. However, another injection (5 cc) at 11.00 am caused only a mild glucose decrease to 0.11%, and another at around 12:00 hours had no evident effect on glucose levels and at 14:15 it was starting to rise to 0.14%. Furthermore, the hypoglycaemic effect was not sustained, particularly when glucose boluses were given by stomach tube (Fig. 4).¹¹ In the next day, the dog was found in a coma, and the last glucose measurement before dog’s death was 0.15%. Unfortunately, no autopsy was done and no cause of death was determined.

On 1 August, the last depancreatised dog (n° 406) available was in a coma, with a blood glucose concentration of 0.5%, and therefore 8 cc of pancreatic extracts were given intravenously. One hour later glucose had decreased to 0.42% and, amazingly, the dog came out of coma and was able to walk. Another 5 cc of extract was given and one hour later blood glucose was 0.3%. Unfortunately, the dog died approximately three hours after receiving the first extract (last blood glucose measurement was 0.37%). Again, the cause of death was unknown because no autopsy was performed.

Taking in consideration the absence of depancreatised dogs, the difficulties in acquiring new dogs for experiments, and the time required to perform the two-step of Hédon’s pancreatectomy,

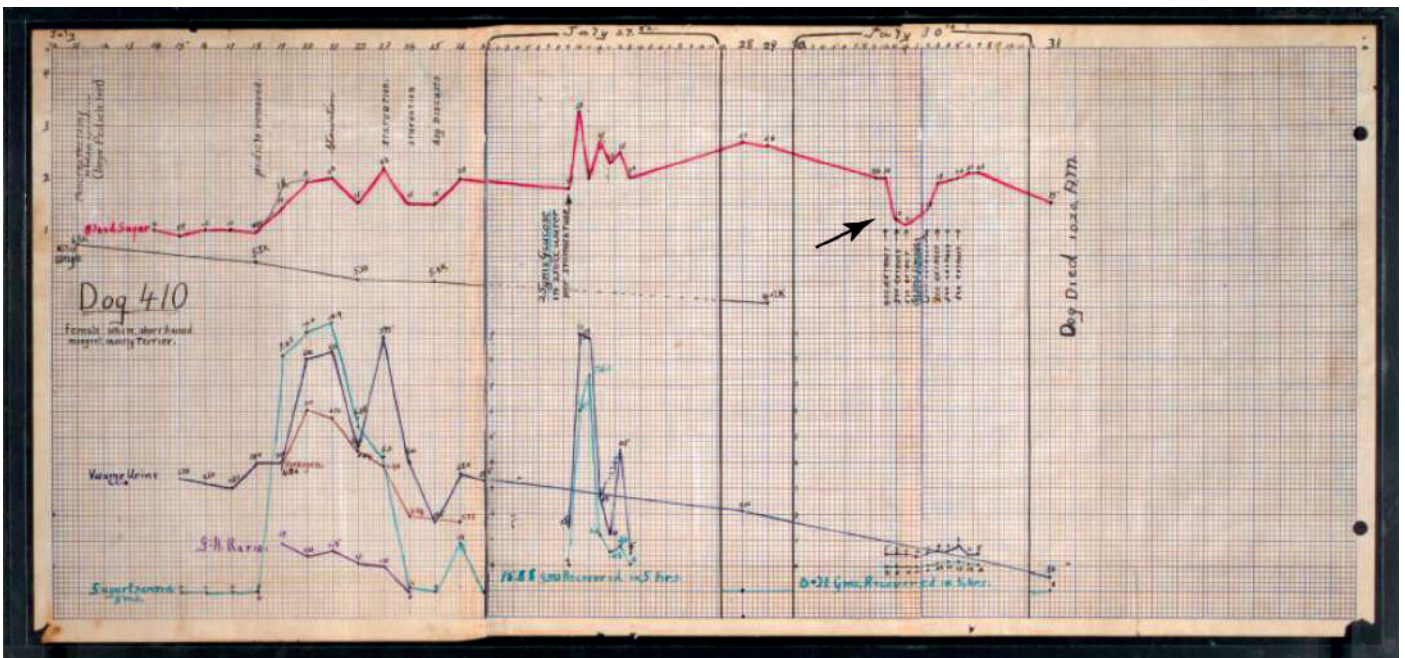


Figure 4. Variation of glycaemia (arrow) of the first dog (n° 410) treated with intravenous insulin extracts, on 30 July 1921.

Best suggested to attempt total pancreatectomy in a single surgical time. On 3 August, the dog n° 408 underwent total pancreatectomy at a single surgery procedure and, for Banting's amazement, the procedure was even easier to perform than the Hédon's method and the dog survived. In the following afternoon, 5 cc of pancreatic extracts were injected by intravenous route and in 35 minutes blood glucose decreased from 0.26% to 0.16%. On 4 August 1921, Banting recorded, for the first time, in his notebook, the term *isletin* referring to the pancreatic extract given to the dog n° 408 (Fig. 5).⁴⁰ They also tried other extracts (liver and spleen) without success and, on 7 August, the dog died from peritonitis secondary to the surgery.

On 9 August, Banting and Best wrote to MacLeod informing about their progress and, on 11 August, they decided to perform total pancreatectomy at a single surgical time on dogs n° 92 and n° 409. The former would be treated with *isletin*, while the latter would not receive any treatment at all. Four days after the pancreatectomy the dog n° 409 died, while the dog n° 92 survived until 31 August. The shortage of pancreatic extracts produced from atrophied pancreas led Banting and Best to prepare extracts from fresh pancreas that had not been ligated. These extracts were given to dog n° 92. Blood glucose decreased from 0.30% to 0.17% one hour after administration of 10 cc of these extracts. However, the authors wrongly concluded that: "It is obvious from the chart that the whole gland extract is much weaker than that from the degenerated gland" (Fig. 6).⁴⁰ They also tried another extraction method using continuous secretin stimulation, leading to exocrine

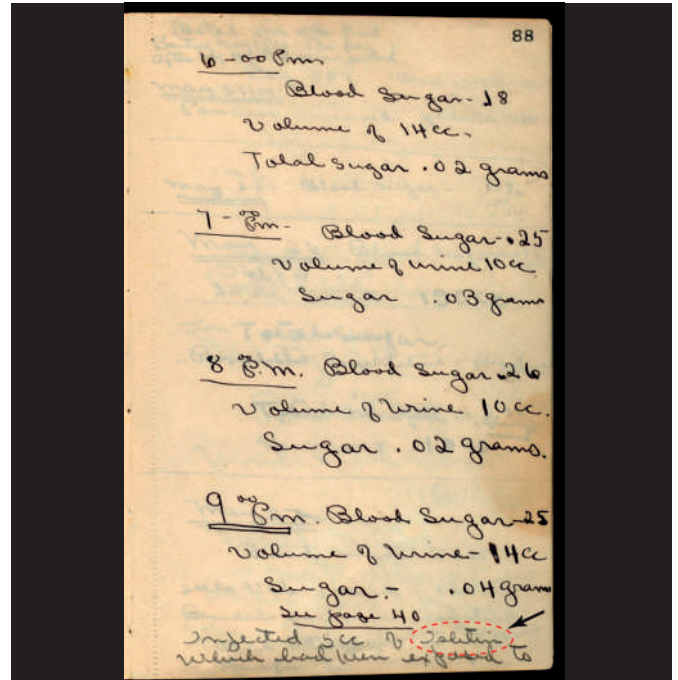


Figure 5. The word *isletin* (dashed circle) was used by Banting for the first time, on 4 August 1921, to designate the pancreatic extracts administered to the dog n° 408. Later, at MacLeod's suggestion, the name was changed to insulin, from the Latin word *insula*.

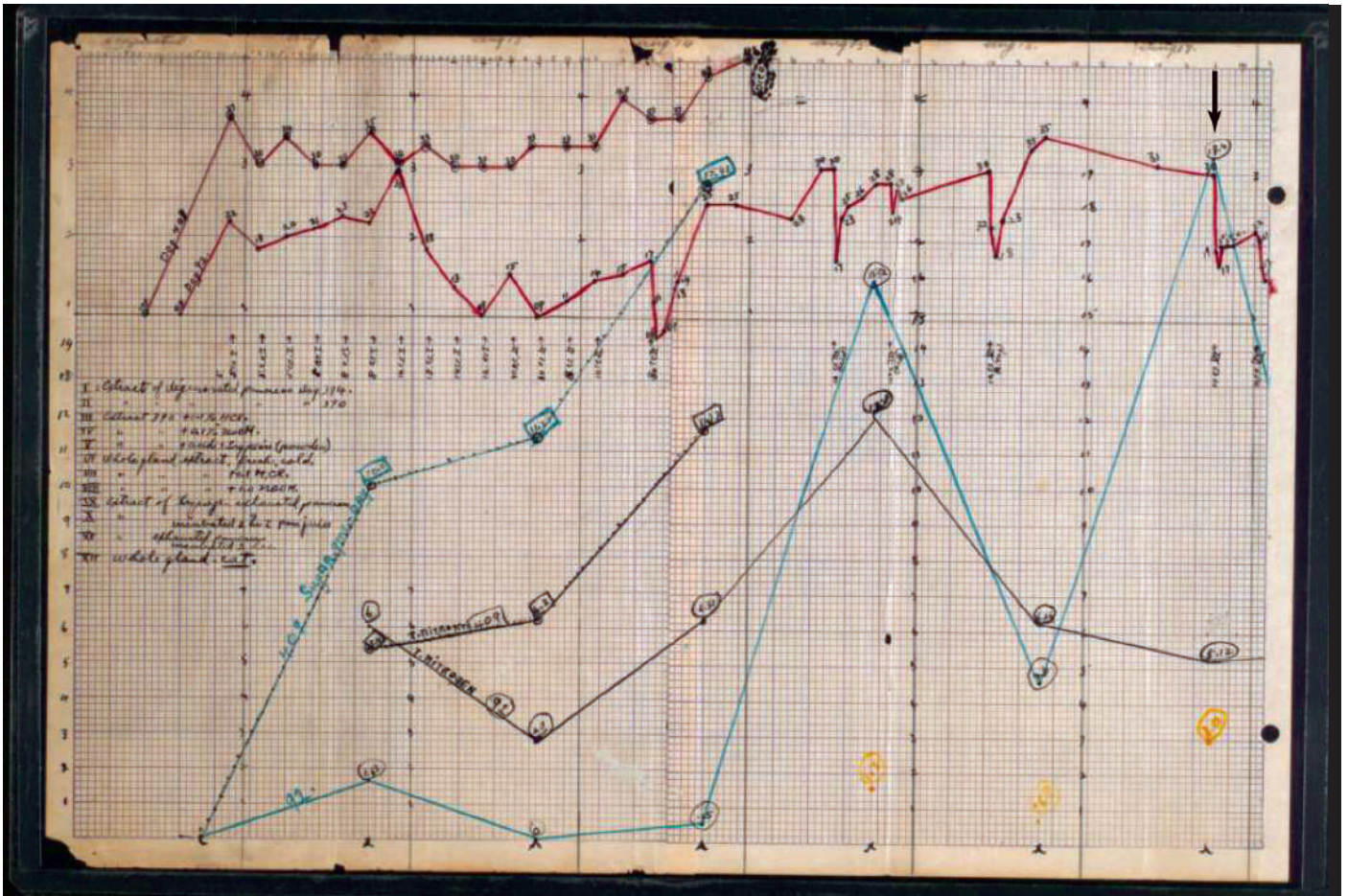


Figure 6. Variation of glycaemia of dog n° 406 (not treated with *isletin*) and dog n° 92 (treated with *isletin*). Banting and Best did not recognize that the administration of extracts of fresh pancreas produced similar effects on glycaemia (arrow) as those from atrophied pancreas. This resulted in some delay on the research, but on late November or early December 1921, they realised that both methods of preparing extracts were equally effective.

pancreatic exhaustion and subsequent extract preparation from the whole pancreas. On 20 August 1921, this extract was given to dog n° 92 with great improvement. In September 1921, Banting and Best carried on more experiments with secretin–stimulation method, but they eventually realised that the results were not satisfactory. Additionally, they tried other routes of administration including rectal and, for the first time, the subcutaneous route. However, they noted toxic reactions on the site of injection and as Banting recorded in his notebook “no more subcutaneous injection till we get a trypsin free extract”.¹¹

On 21 September, MacLeod returned from Europe and expressed some concerns on the results. He wanted Banting and Best excluded the effect of the extract volume haemodilution on the observed glucose fluctuations. Furthermore, they did not give intravenous glucose to the dogs treated with pancreatic extracts as he previously had suggested they should do.

In late September or early October, Banting had a fierce argument with MacLeod, where he made four demands: a salary (Banting was working for free since the beginning of the project and going through financial difficulties); a proper room to work; an employee to deal with the dogs; and repairs on the operating room floor. MacLeod was very apprehensive because the team had already largely exceeded the number of dogs previously agreed up on. Nevertheless, MacLeod bowed to pressure of Banting’s threats of taking the research to another university, and ultimately agreed to their requests.

During the following weeks, Banting and Best undertook several experiments to answer the questions raised by MacLeod. By this time, they still had a high surgical mortality rate but they felt it was time to move forward and attempted to move their focus to keep dogs alive for long periods under extracts treatment – it was the *longevity experience*. The best known dog of this experience, Marjorie (n° 33), was killed after being treated with subcutaneous pancreatic extracts ~70 days (from 18 November to 27 January). The reason pointed out for Marjorie’s sacrifice was the shortage of extracts, which needed to be directed to other projects. Marjorie suffered several abscesses at the insulin injection sites.^D

Even after dog 92 experiment, Banting and Best still thought it was necessary to get rid of external pancreas to produce an effective antidiabetic ingredient. Nevertheless, they were looking for alternative sources of pancreatic extracts that did not require the lengthy procedure of duct ligation.^E In November, they produced pancreatic extracts from foetal calf pancreas and obviated the duct–ligation procedure. In December, they successfully extracted the active ingredient with alcohol from dog’s fresh pancreas, therefore obviating the requirement of the less accessible foetal pancreases.¹¹ These data finally convinced Banting and Best that duct–ligation procedure wasn’t necessary.

On 14 November, Banting and Best presented their results to a small group of doctors from Toronto, at the Journal Club of the Department of Physiology of the University of Toronto.^{36,41} By this time, Banting suggested that more people should be involved in the project, and in mid–December 1921, James Bertram Collip (1892–1965), a biochemist of the University of Alberta, who was

serving part of his sabbatical at the Department of Pathology Chemistry Toronto, joined the group.⁴² Collip was familiar with Paulescu’s work and made important contributions to the insulin purification process.⁴³

The first human trials

Joseph Gilchrist, Banting’s friend and classmate, was the first patient with diabetes to receive insulin extracts. On 20 December 1921, they gave him a potent extract by oral route, but on the next day they concluded that there was “no beneficial result”.⁴⁴

MacLeod, that in 1921 was President of the American Association of Physiology, asked Banting to report their preliminary results at the Association’s 34th annual meeting, held on 30 December 1921 at the Yale University, New Haven. The presentation’s title was “The beneficial influences of Certain pancreatic extracts on pancreatic diabetes”, and its summary was published in the American Journal of Physiology.^{30,42} Banting had difficulty with public speaking and as he later recognised “I did not present it well”. Therefore, during the discussion MacLeod assumed a leading role in rebutting the critics. Most questions were directed to the toxic effects of the extracts and to what extent their work was different from Zuelzer, Scott, Klein, and Paulescu. However, Banting and Best’s records on adverse reactions were very poor (e.g. temperature was recorded in a single dog: 40°C). Therefore, MacLeod focused his responses on the effect of the extracts in decreasing glycaemia and “on the prolongation of life of two treated animals”, one of which later survived 70 days (Marjorie’s experiment was going on for five weeks at the time of the meeting).¹¹ George Clowes from the pharmaceutical company Eli Lilly, that was attending the meeting, offered his assistance for the experiments.

In January of 1922, excited by the good results of the extracts prepared by Collip and administered to dogs and rabbits, Banting proposed MacLeod to start human trials. The first human injection of Banting and Best’s extracts was given to Leonard Thomson, in the afternoon of 11 January 1922, by the House officer at the Toronto General Hospital, Ed Jeffrey (Fig. 7).^{11,13} The boy was 14–year–old, weighting 27 kg, with positive glycosuria, ketonuria, and acetone breath. Banting had convinced MacLeod to authorize the extract preparation according to the methodology they developed. However, they included some of the Collip’s purification concepts he was working on. Collip was not consulted in advance and felt that Banting and Best had unfairly appropriated his ideas. Leonard Thomson, that was in a diabetic coma, received two injections of 7.5 cc of pancreatic extract into each buttock. The effect of the first administration was modest: blood glucose decreased from 0.44% to 0.32%, 24–hour glycosuria decreased from 84 g in 4060 cc of urine to 91.5 g in 3625 cc of urine and ketonuria remained positive, but total acetone bodies decreased from 188 to 69 mg/L.⁴⁵ The absence of clinical improvement and the development of local inflammatory effects, with sterile abscess formation at the injection sites, led to the treatment suspension.^{11,36}

The pressure on Collip was increasing and after days of intense work, he prepared a purer extract allowing the treatment of the young Leonard to be resumed. Daily injections were given from 23 January to 4 February 1922 with much better results: blood glucose decreased from 0.52% to 0.12% in 24 hours and ketonuria resolved completely.⁴⁵ Leonard Thompson received insulin for over 13 years until he died of pneumonia at the age of 27, and Ted Ryder, other of the first patients receiving insulin in Toronto, died in 1993 after 73 years.²⁷

^D Unfortunately, Banting and Best records on Marjorie experiment were very poor, and a small amount (3 mm) of pancreatic tissue was found in the duodenum and substantially decreased the importance of Marjorie.¹¹

^E Banting and Best had previously tried the secretin–stimulation method without much success, therefore they decided to return to the idea of using whole fresh pancreas, without duct ligation or secretin stimulation, that had previously shown success on dog n.° 92.



Figure 7. On 11 January 1922, Leonard Thomson was the first patient receiving Banting and Best's extracts by subcutaneous route. However, on 20 December 1921 Joseph Gilchrist had already received pancreatic extracts by oral route. There is also a record in Banting's notes suggesting that, on 23 November 1921, Best had given to himself 5 cc of pancreatic extracts by subcutaneous route.

Collip, that was resentful for Banting and Best appropriation of his ideas, intended to independently register his own patent for the insulin extraction and purification method. After several discussions Banting, Best, MacLeod, and Collip agreed to establish a cooperation agreement and therefore avoiding an imminent break-up.¹¹

The case report of Leonard Thompson was published in The Canadian Medical Association Journal. In the article Banting recognised the merit of the active ingredient purification to Collip: "one of us (J.B.C.) took up the problem of the isolation of the active principle of the gland".⁴⁵

On 22 February 1922, Banting and Best published in the Journal of Laboratory and Clinical Medicine the article "The internal secretion of the pancreas" summarizing their animal experiments with pancreatic extracts.⁴⁰ The article had several inaccuracies. Lestradet identified 18 errors in the text and tables that, nowadays, would not be accepted by the editorial board.^{13,36} One of the worst errors was the distorted citation of Paulescu's work. Banting and Best wrote: "He states that injections into peripheral veins produce no effect", but Paulescu wrote precisely the opposite: "Les mêmes effets, c'est-à-dire une diminution ou même une suppression passagère de l'hyperglycémie et de la glycosurie, s'observent aussi lorsqu'on injecte l'extrait pancréatique, non plus dans une veine périphérique, mais dans une branche de la veine porte..."^{40,46} At this time, on 22 February 1922, seven patients with diabetes had already been treated with pancreatic extracts.⁴⁵

On 25 February 1922 an agreement was made with the Connaught Anti-Toxin Laboratories, a non-profit organization, based on the campus of the University of Toronto, for producing insulin in Canada (Fig. 8).^{F,47}

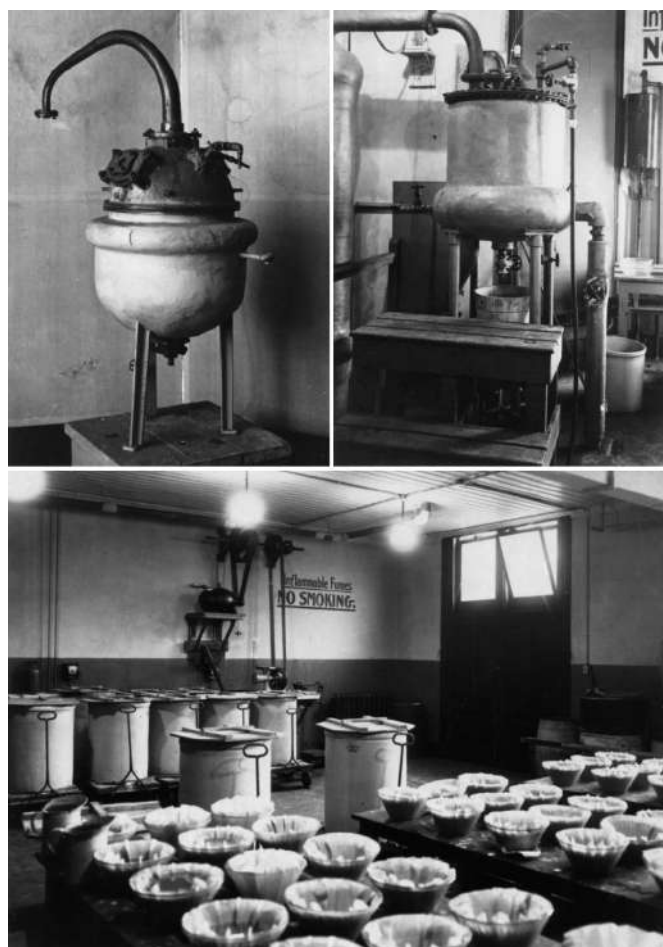


Figure 8. Connaught laboratory equipment used for purification and production of insulin in 1923.

Priority in the discovery of insulin and the award of the Nobel prize

On 3 May 1922, the results presented by MacLeod were received with great enthusiasm at the Washington meeting of the Association of the American Physicians.³⁰ Banting and Best had chosen not to attend the meeting saying that they could not afford the trip.^G

Possibly, without knowledge of Meyer's work, MacLeod suggested the term *insulin* to designate the internal pancreatic secretion.^{7,30,48,49} The team faced an ethical challenge: should or should not they patent their discovery? Banting did not want to associate his name with a patent. In fact, in the 18th and 19th centuries patenting by researchers and universities was discouraged.^{50,51} The team and the University of Toronto eventually agreed to patent the discovery as a manoeuvre to prevent anyone from securing a profitable monopoly and stalling the process of producing and distributing the extract to the patients.

On 18 September and on 9 October 1923 patents were registered by Banting, Best and Collip in Canada and in the United States, respectively.^{52,53} On 19 December 1922, they sold for \$1 the property of the insulin patent to the University of Toronto, which had created a special committee for controlling

^F The Connaught Anti-Toxin Laboratories was later acquired by Sanofi-Aventis.

^G The true reason is said to have been fury feelings against MacLeod because they feared he was appropriating their merit.³⁶



Figure 9. Telegram announcing the Nobel Prize in Physiology or Medicine awarded to Banting and MacLeod in 1923.

insulin licensing, patenting and commercialization.⁵⁴ The Toronto group had not the proper resources to manufacture the extracts on a commercial scale. Taking in consideration the production problem and the humanitarian urgency of large scale distribution, the University of Toronto settled down an agreement with the pharmaceutical company Eli Lilly, granting for a year the exclusive right of producing and selling (at cost or gratis) insulin in the Americas, except in Canada, while any development and improvement on the production method, among other royalties, would be shared with University.⁵⁵ With the same humanitarian purpose, agreements with other 13 companies were settled between 1923 and 1925.⁵⁶

In 1922, August Krogh (1874–1949) and his wife, Marie Krogh, both leading scientists in Denmark, travelled to the United States. The former was a respectful physiologist that had won the 1920 Nobel Prize in Physiology or Medicine on the regulation mechanism in the capillaries during exercise. August Krogh later exerted an influential role in the Nobel Prize nominations. Marie Krogh (1874–1943) was a physician that attended several patients with type 1 diabetes and herself had been diagnosed with diabetes the year before. MacLeod invited the Danish couple to visit Toronto.⁵⁷ During their stay, August Krogh secured an exclusive license for producing insulin in Scandinavia and, in 1923, in association with his wife's doctor, Hans Christian Hagedorn (1888–1971), Krogh founded the Nordisk Insulin Laboratorium, the embryo that later became the reputable NovoNordisk™.

According to the Karolinska Institute archives, the Nobel Prize nominations for the 1923 award were the following: Banting by George Washington Crile and August Krogh, and MacLeod by George Neil Stewart and August Krogh. A joint nomination of Banting and MacLeod was also proposed by Krogh.⁵⁸ August Krogh, who did not meet Best during his visit to Toronto, because he was out of town at that time, considered the young medical student of little importance to the discovery of insulin and therefore did not nominate him. In one of the fastest priority recognition of the Medical History, the Nobel Committee awarded Frederick Banting and John Macleod with the Nobel Prize for Medicine or Physiology in 1923 (Fig. 9).⁵⁹ Banting shared his prize with Best and MacLeod shared his prize with Collip.⁶⁰

Acknowledgments / Agradecimentos

We sincerely apologize to the many relevant authors whose work could not be cited in this review article because of the space limitations. We would like to thank to Professor José Luis Doria (Museum of Portuguese Institute of Hygiene and Tropical Medicine, Portuguese Society of History of Hospitals, and Thematic Committee on Cultural Affairs of Consultative Observers of the Community of Portuguese Language Countries) for his helpful criticism and review of the manuscript.

Ethical Disclosures

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

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

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.

References

- Chevreul ME. Note sur le sucre de diabète. *Ann Chim.* 1815;95:319-20.
- Laguesse GÉ. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1893;45:819-20.
- Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. *J Exp Med.* 1901;5:527-40.
- Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med.* 1901;5:397-428.
- Opie EL. Disease of the pancreas: Its cause and nature. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1910.
- Ssobolew LW. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1902;168:91-128.
- Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Fisiol.* 1909;7:96-9.
- Sharpey-Schäfer EA. The endocrine organs: An introduction to the study of internal secretion. London: Longmans, Green, and Co; 1916.
- Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S2-8.
- de Leiva-Hidalgo A, Brugués-Brugués E, de Leiva-Pérez A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: history, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. IV: Frederick Banting and Charles Best. *Av Diabetol.* 2009;25:422-30.
- Bliss M. The discovery of insulin. 25th anniversary ed. Chicago: University of Chicago Press; 2007.
- Bliss M. Dr. Frederick Banting: getting out of town. *Can Med Assoc J.* 1984;130:1215-23.
- Lestradet H. Historique de la decouverte de l'insuline. *Hist Sci Med.* 1993;27:61-8.
- Stavraky GW. Frederick Robert Miller. 1881-1967. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1969;15:172-84.
- Bliss M. Banting: a biography. 2nd ed. Toronto: University of Toronto Press; 1992.
- Irwin D. The Contribution of Sir Frederick Banting to Silicosis Research. *Can Med Assoc J.* 1942;47:403-5.
- Banting FG, Hall GE, Janes JM, Leibel B, Loughheed DW. Physiological studies in experimental drowning (A): Preliminary report. *Can Med Assoc J.* 1938;39:226-8.
- Banting FG. Resistance to experimental cancer: Sir Frederick Banting's lecture. *Br Med J.* 1938;2:807-9.
- Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best myth. *J Hist Med Allied Sci.* 1993;48:253-74.

20. Best HB. Margaret and Charley: the personal story of Dr. Charles Best, the co-discoverer of insulin. Toronto: Dundurn; 2003.
21. Shampo MA, Kyle RA. Charles Best--codiscoverer of insulin. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1546.
22. Charles Best: the codiscoverer of insulin. *Can Med Assoc J.* 1978;118:1167-8.
23. Wright JR, Jr. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. *CMAJ.* 2002;167:1391-6.
24. Levine R. Charles Herbert Best (1899-1978). *Physiologist.* 1978;21:43-4.
25. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1920;31:437-48.
26. Banting FG. Note dated Oct 31/20 from loose leaf notebook 1920/21. 1920.
27. Zajac J, Shrestha A, Patel P, Poretsky L. The main events in the history of diabetes mellitus. In: Poretsky L, editors. *Principles of diabetes mellitus.* 2nd ed. New York: Springer; 2010. p.3-16.
28. Milne LS, Peters HL. Atrophy of the Pancreas after Occlusion of the pancreatic Duct. *J Med Res.* 1912;26:405-14 5.
29. Heidenhain R. Beiträge zur Kenntniss des Pancreas. *Pflüger Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1875;10:557-632.
30. Banting FG, Best CH, Collip JB, Noble ES. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians.* 1922;37:337-47.
31. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48:2270-88.
32. Roberts F. Insulin. *Br Med J.* 1922;2:1193.
33. Dale HH. Insulin. *Br Med J.* 1922;2:1241.
34. Howard JM, Hess W. *A history of the pancreas: mysteries of a hidden organ.* New York: Springer-Verlag; 2002.
35. Hédon ME. Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien pour réaliser le diabète sucré. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1909;66:621-24.
36. Lestrade H. Le 75e anniversaire de la decouverte de l'insuline. *Diabetes Metab.* 1997;23:112-7.
37. The insulin story retold. *Can Med Assoc J.* 1962;87:1078-9.
38. Thompson G. *Nobel prizes that changed medicine.* London: Imperial College Press; 2012.
39. Magner LN. Ernest Lyman Scott's work with insulin, a reappraisal. *Pharm Hist.* 1977;19:103-8.
40. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251-66.
41. Banting FG. Laboratory notebook 1 21/01/1921 - 10/08/1921. Toronto: University of Toronto; 1921.
42. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas - holograph draft. Toronto: University of Toronto; 1921.
43. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Perez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias despues de noventa anos. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:449-56.
44. Banting FG. Note card recording the first clinical use of extract. 1921.
45. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12:141-6.
46. Paulesco NC. Action de l'extract pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1921;85:555-7.
47. Gooderham A, Macleod JJ, Banting FG, Best CH, Collip JB. Memorandum in reference to the co-operation of the Connaught Antitoxin Laboratories in the researches conducted by Dr. Banting, Mr. Best and Dr. Collip under the general direction of Professor J. J. R. Macleod to obtain an extract of pancreas having a specific effect on sugar concentration. Toronto: University of Toronto; 1922.
48. Meyer J. Sur la signification physiologique de la sécrétion interne du pancréas. *Zentralbl Physiol.* 1904;18:S826.
49. Tattersall R. The history of diabetes mellitus. In: Holt RIG, editors. *Textbook of diabetes.* 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p.3-23.
50. Roth J, Qureshi S, Whitford I, Vranic M, Kahn CR, Fantus IG, et al. Insulin's discovery: new insights on its ninetieth birthday. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:293-304.
51. Etzkowitz H. Knowledge as property: The Massachusetts Institute of technology and the debate over academic patent policy. *Minerva.* 1994;32:383-421.
52. Banting FG, Best CH, Collip JB, inventors; Univeristy of Toronto, assignee. Extract obtainable from the mammalian pancreas or from the related glands in fishes, useful in the treatment of diabetes mellitus, and a method of preparing it. United States of America patent 1,469,994. 09 October 1923.
53. Banting FG, Best CH, Collip JB, inventors; Extract obtainable from the mammalian pancreas or from the related glands in fishes, useful in the treatment of diabetes mellitus, and a method of preparing it. Canada patent 234336. 18 September 1923.
54. Banting FG, Best CH, Collip JB. Assignment to the Governors of the University of Toronto. Toronto: University of Toronto; 1922.
55. Macdonald DB, Mouré FA, Lilly JK. Indenture between the Governors of the University of Toronto and the Eli Lilly Company. Toronto: University of Toronto; 1923.
56. Insulin Committee. Dates of agreement between the Governors of the University of Toronto and their licenses. Toronto: University of Toronto; 1924.
57. Schmidt-Nielsen B. August and Marie Krogh: lives in science. New York: American Physiological Society; 1995.
58. de Leiva-Pérez A, Brugués-Brugués E, de Leiva-Hidalgo A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: history, science controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. *Av Diabetol.* 2010;26:373-82.
59. Raju TNK. The Nobel chronicles. *Lancet.* 1998;352:1482.
60. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care.* 1993;16 Suppl 3:4-7.