

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo (2015)

T'Esta revista e as contribuições nela contidas estão protegidas pelas leis de copyright e os seguintes termos e condições aplicam-se ao seu uso, além dos termos de qualquer licença de Creative Commons que o editor tenha aplicado a cada artigo em concreto:

Fotocopiar - Podem ser fotocopiados artigos individuais para uso pessoal segundo as leis de copyright. Não é necessário pedir autorização para fotocopiar os artigos publicados sob a licença CC BY nem para fotocopiar para fins não comerciais que estejam em conformidade de com qualquer outra licença de uso aplicada pelo editor. É necessário pedir autorização à editora e o pagamento de uma taxa para todas as restantes fotocópias.

Produtos derivados - Os utilizadores podem reproduzir sumários ou preparar listas de artigos, incluindo resumos de circulação interna dentro das suas instituições ou empresas. À parte dos artigos publicados sob a licença CC BY, é necessária a autorização da editora para vender ou distribuir fora da instituição ou empresa subscritora. Para qualquer artigo ou artigos subscritos publicados sob a licença CC BY-NC-ND, é necessária a autorização da editora para todos os trabalhos derivados, incluindo compilações e traduções.

Armazenamento ou uso - À exceção do anteriormente indicado, conforme o estabelecido na licença de uso correspondente, nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em sistemas de recuperação ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, quer seja eletrónico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro meio, sem a autorização prévia por escrito do editor.

Direitos de autor - O autor ou os autores podem ter direitos adicionais nos seus artigos segundo o que tiver sido estabelecido com o editor (mais informação em <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Nem a Elsevier nem a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo se responsabilizarão pelas lesões e/ou danos sobre pessoas ou bens que sejam resultado de alegadas declarações difamatórias, violações de direitos de propriedade intelectual, industrial ou privacidade, responsabilidade por produto ou negligência. Também não assumirão qualquer tipo de responsabilidade pela aplicação ou utilização dos métodos, produtos, instruções ou ideias descritos no presente material. Em particular, recomenda-se a realização de uma verificação independente dos diagnósticos e das doses farmacológicas. Ainda que o material publicitário se encontre ajustado aos standards éticos (médicos), a sua inclusão nesta publicação não constitui garantia nem qualquer confirmação acerca da qualidade ou do valor desse produto, nem das afirmações realizadas pelo seu fabricante.

**Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo**

Rua Fernando Vicente Mendes, n.º 1B - 1.º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://spedm.org>

Publicação semestral
<http://www.elsevier.pt/rpedm>

Indexação:
Index Revista Medicas Portuguesas
Latindex

Tiragem: 5.000 exemplares
Informações sobre reprints/recompilações
Clarissa Felix: c.felix@elsevier.com

E-mail para pedidos de subscrições da revista:
spedm@netcabo.pt



ELSEVIER

Membro da Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Proteção de dados: Elsevier España, S.L.U. afirma cumprir o disposto na Lei 15/1999 de 13 de dezembro sobre a Proteção de Dados Pessoais.

Referenciada na SciVerse Scopus

ISSN: 1646-3439

Impressa em Portugal

Impressa em acid free paper

Depósito legal: 01020304/04

Editor:

Maria Helena Cardoso
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
John Monson
St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
José Boavida
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal

Editores Adjuntos:

Paula Freitas
Centro Hospitalar São João, e Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Porto, Portugal
Silvestre Abreu
Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira,
Portugal

Conselho Editorial:

Alice Mirante
Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal
Ana Paula Barbosa
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal
Antonio Ceriello
University of Udine, Italy
António Garrão
Hospital da Luz, Portugal
Artur Águas
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto,
Portugal
Carlos Vasconcelos
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Catarina Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Central e Faculdade de
Ciências Médicas, Lisboa, Portugal
Celestino Neves
Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal
Clotilde Limbert
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal
Conceição Pereira
Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências
Médicas, Lisboa, Portugal
Daniel Glincoer
Free University of Brussels, Belgium
Elisabete Geraldés
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Ezio Ghigo
Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Italy
Felipe F. Casanueva
Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de
Compostela, Spain
Fernando Fonseca
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Fernando Malheiro
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal
Francisco Rosário
Hospital da Luz, Portugal
Gareth Williams
Gresham College, London, United Kingdom
Henrique Barros
Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto,
Portugal
Hossein Gharib
Clínica Mayo, Minnesota, USA
Inês Sapinho
Hospital Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
Isabel do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina
da Universidade de Lisboa, Portugal
Isabel Paiva
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Isabel Palma
Centro Hospitalar do Porto, Portugal
Javier Salvador
Clínica Universidad de Navarra, Spain
Joana Queirós
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Capela Costa
Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
João Raposo
Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa,
Portugal

João Sequeira Duarte

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal

John Monson

St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

José Boavida

Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal

José Manuel Miralles García

Universidade de Salamanca, Spain

José Silva Nunes

Centro Hospitalar de Lisboa Central e Escola Superior de Saúde

de Lisboa, Portugal

Léone Duarte

Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Leonor Gomes

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de

Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Liliana Guerreiro

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal

Luis Gardete Correia

Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal

Luis Sobrinho

Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências

Médicas, Lisboa, Portugal

Maria Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Manuel Almeida Ruas

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Manuel Fontoura

Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da

Universidade do Porto, Portugal

Manuel Lemos

Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Manuel Sobrinho Simões

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Maria João Bugalho

Instituto Português de Oncologia, Lisboa e Faculdade de Ciências

Médicas, Lisboa, Portugal

Mariana Monteiro

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Martin Buyschaert

Université catholique de Louvain, Belgium

Miguel Allen

Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Paula Bogalho

Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

Paula Soares

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Ricardo García Mayor

Clínica Vida, Vigo, Spain

Rui Maciel

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo,
Brasil

Serafim Rosas

Centro Hospitalar de Leiria Pombal, Portugal

Silvia Guerra

Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Steve Bloom

Imperial College, Healthcare NHS Trust,
United Kingdom

Teresa Borges

Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Teresa Dias

Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal

Editores eméritos:

Alberto Galvão-Teles

Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade

de Lisboa, Portugal

Daniel Carvalho Braga

Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert

Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências

Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina

Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da

Universidade do Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro

Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de

Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente:
Silvestre Abreu

Primeiro Secretário:
Eduardo Vinha

Segundo Secretário:
Ana Isabel Mendes

Elemento suplente:
Dircea Rodrigues

DIRECÇÃO

Presidente:
Francisco Carrilho

Vice-Presidente:
João Jacomé de Castro

Vice-Presidente:
Mário Mascarenhas

Secretário-Geral:
Elisabete Rodrigues

Tesoureiro:
André Carvalho

Secretária-Adjunta:
Joana Guimarães

Secretário-Adjunto:
Miguel Melo

CONSELHO FISCAL

Presidente:
Cláudia Freitas

Vogais:
António Afonso
Carla Baptista

Suplente:
Catarina Saraiva

GRUPOS DE ESTUDO DA S.P.E.D.M.

Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal
Coordenadora: Maria Lopes Pereira

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina
Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus
Coordenador: Pedro Melo

Grupo de Estudos de Dislipidemia
Coordenadora: Elisabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez
Coordenadora: Joana Queirós

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência
Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas
Coordenador: Mário Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide
Coordenadora: Luis Raposo

Grupo de Estudos da Hipófise
Coordenadora: Leonor Gomes

Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos
Coordenadora: Ana Paula Santos

Grupo de Estudos de Laboratório
Coordenadora: Deolinda Madureira

PRESIDENTES DA SPEDM

1949/1955
A. Celestino da Costa

1956/1960
Manuel João Xavier Morato

1961/1966
Manuel Joaquim Bruno da Costa

1967/1969
António Castro Caldas

1970/1976
Eduardo Girão de Amaral

1977/1981
Rodolfo Iriarte Peixoto

1982/1984
Manuel Pinheiro Hargreaves

1985/1990
Manuel Martins Almeida Ruas

1991/1996
Emílio Fernando Peres

1997/2002
Alberto Galvão-Teles

2003/ 2008
José Luís Medina

2009/2011
Manuela Carvalheiro

2012/.....
Maria Helena Cardoso

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto. •
1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 21 721 0548 • Fax: 21 721 05 66 • E-mail: spedm@netcabo.pt

A assinatura da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está incluída na quotização anual dos sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Volume 10 • Número 2 • Julho/Dezembro 2015

SUMÁRIO

Editorial

- Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, uma voz cada vez mais forte!
M. Helena Cardoso 121

Artigo de opinião

- Diabetes mellitus tipo 1 em Angola
Anselmo de Oliveira Castela 122

Artigos originais

- Estudo LIDIA: risco de diabetes *mellitus* tipo 2 numa população rural dos Açores
Ana Sofia Viveiros, Marta Borges, Raquel Martins, Barbara Anahory e Maria Sofia Cordeiro 124
- Evolução do controle metabólico e do peso após início de terapêutica de infusão subcutânea contínua de insulina
C. Esteves, S. Belo, M.C. Neves, C. Arteiro e D. Carvalho 128
- Diabetes e hiperglicemia: fatores de prognóstico na pneumonia adquirida na comunidade
Vera Fernandes, Julieta Ramalho, Maria Joana Santos, Narciso Oliveira e Maria Lopes Pereira 133
- Auditoria clínica ao tratamento da *Diabetes mellitus* num serviço de Medicina Interna – O internamento como janela de oportunidade
Sara Vieira Silva, Inês Ferreira, Ana Rita Cruz, Miguel Ricardo, Claudia Pereira, Rute Alves e João Araújo Correia 141
- A importância do peso na gravidez: antes, durante e depois
Maria Moreira, Francisco Pinto da Costa, Rita Ferreira e Margarida Ferreira da Silva 147

Casos clínicos

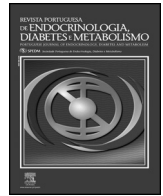
- Tratamento de hiperparatiroidismo secundário grave com paricalcitol em criança de 3 anos em diálise
Liliana Rocha, Ana Catarina Sousa, Daria Rezende, Maria Sameiro Faria, Teresa Costa e Conceição Mota 152
- Uma causa rara de telarca precoce – caso clínico
Luís Martins, Alexandra Oliveira, Rita Cardoso, Isabel Dinis e Alice Mirante 156
- Hiperprolactinémia – que diagnóstico?
Liliana Quaresma, Sara Oliveira, Ana Luísa Leite, Andreia Teles, Jorge Sales Marques e Rosa Arménia Campos 160
- Síndrome de Cushing cíclica – apresentação de um caso clínico e revisão da literatura
Henrique Vara Luiz, Tiago Nunes da Silva, Isabel Manita, Luísa Raimundo e Jorge Portugal 166
- Apoplexia hipofisária no serviço de urgência
Carolina Moreno, Leonor Gomes, Isabel Paiva, Luísa Ruas e Francisco Carrilho 171

Prática Clínica

- Protocolo de seguimento e revisão da literatura: sequelas endócrinas em longo prazo após tratamento de doença oncológica na idade pediátrica
Eduarda Resende, Margarida Ferreira, Maritza Sá e Silvestre Abreu 175

Revisão

- Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência
Ana Rita Magalhães, Ana Vaz Ferreira e José Eduardo Mendes 182
- A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes
C. Castro-Correia e M. Fontoura 186
- Obesidade: um fenótipo de dependência?
Gabriela Ribeiro, Osvaldo Santos e Daniel Sampaio 193



Volume 10 • Number 2 • July/December 2015

CONTENTS

Editorial

- Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, uma voz cada vez mais forte!
M. Helena Cardoso 121

Opinion and discussion

- Type 1 diabetes mellitus in Angola
Anselmo de Oliveira Castela 122

Original articles

- LIDIA Study: Diabetes mellitus type 2 Risk in a rural population of the Azores
Ana Sofia Viveiros, Marta Borges, Raquel Martins, Barbara Anahory and Maria Sofia Cordeiro 124
- Glycemic control and weight outcomes after initiation of continuous subcutaneous insulin infusion therapy
C. Esteves, S. Belo, M.C. Neves, C. Arteiro and D. Carvalho 128
- Diabetes and hyperglycemia: relation with clinical outcome in the community acquired pneumonia
Vera Fernandes, Julieta Ramalho, Maria Joana Santos, Narciso Oliveira and Maria Lopes Pereira 133
- Clinical audit on the treatment of Diabetes Mellitus in an Internal Medicine service - hospitalization as window of opportunity
Sara Vieira Silva, Inês Ferreira, Ana Rita Cruz, Miguel Ricardo, Claudia Pereira, Rute Alves and João Araújo Correia ... 141
- The importance of weight in pregnancy: Before, during and after
Maria Moreira, Francisco Pinto da Costa, Rita Ferreira and Margarida Ferreira da Silva 147

Clinical cases

- Successful treatment of severe secondary hyperparathyroidism with high dose paricalcitol in a three year-old child on dialysis
Liliana Rocha, Ana Catarina Sousa, Daria Rezende, Maria Sameiro Faria, Teresa Costa and Conceição Mota 152
- A rare cause of early telarche - clinical case
Luís Martins, Alexandra Oliveira, Rita Cardoso, Isabel Dinis and Alice Mirante 156
- Hyperprolactinemia - which diagnosis?
Liliana Quaresma, Sara Oliveira, Ana Luísa Leite, Andreia Teles, Jorge Sales Marques and Rosa Arménia Campos 160
- Cyclic Cushing's syndrome: case report and review of the literature
Henrique Vara Luiz, Tiago Nunes da Silva, Isabel Manita, Luísa Raimundo and Jorge Portugal 166
- Pituitary apoplexy at the emergency department
Carolina Moreno, Leonor Gomes, Isabel Paiva, Luísa Ruas and Francisco Carrilho 171

Clinical practice

- Follow-up guidelines and literature review: late endocrine sequelae after treatment of oncologic disease in pediatric age
Eduarda Resende, Margarida Ferreira, Maritza Sá and Silvestre Abreu 175

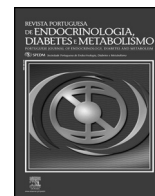
Review articles

- Use of metformin according to the renal function - A review based on evidence
Ana Rita Magalhães, Ana Vaz Ferreira and José Eduardo Mendes 182
- The influence of environmental exposure to Endocrine Disruptors in the growth and development of children and adolescents
C. Castro-Correia and M. Fontoura 186
- Obesity: A dependency phenotype?
Gabriela Ribeiro, Osvaldo Santos and Daniel Sampaio 193



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Editorial

Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, uma voz cada vez mais forte!



M. Helena Cardoso

Caros leitores, caros sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), da SPEO (Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade) e da Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM).

Assumir de novo o cargo de Editor-chefe da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (RPEDM) é uma grande responsabilidade face ao legado deixado pelo Prof. Edward Limbert, a quem agradeço todo o esforço e dedicação à revista e a quem dou os parabéns pelo salto qualitativo conseguido. Passa agora a editor emérito, mas dá-nos o privilégio de continuar a colaborar como editor associado. O aumento das submissões obriga-nos a aumentar o número de editores associados agora renovados com a chegada do Dr. Silvestre Abreu e da Prof. Paula Freitas, a quem agradeço terem aceiteado o desafio.

Neste número chamamos a atenção para o artigo de opinião do Dr. Anselmo Castela que nos fala da realidade da diabetes mellitus em Angola. É uma realidade muito diferente da realidade portuguesa patente nos artigos publicados neste número e que vão desde um artigo sobre a experiência de um centro colocador de sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina à realidade do internamento hospitalar e à influência da hiperglicemia e da diabetes

no prognóstico de doentes internados por pneumonia adquirida na comunidade. O estudo LIDIA analisa a vertente da prevenção, avaliando o risco de diabetes mellitus tipo 2 numa população rural dos Açores. Lutamos pela diminuição das complicações agudas e crónica da diabetes, pela otimização do tratamento com vista à obtenção dos melhores resultados, pela diminuição dos riscos, pela melhoria da qualidade de vida das pessoas com diabetes e pela prevenção da doença.

Damos as boas vindas aos sócios da SPODOM de que a RPEDM passa a ser também o órgão oficial.

A RPEDM será também o órgão oficial da futura Sociedade Angolana de Endocrinologia. Queremos que a RPEDM seja a voz de todos os colegas dos países de língua portuguesa que aqui queiram publicar as suas casuísticas, casos clínicos de interesse, projetos de trabalhos ou, como no caso deste número, artigos de opinião.

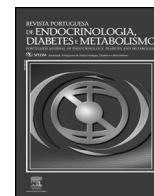
À nova direção da SPEDM desejamos as maiores felicidades nos objetivos a que se propôs e que incluem o apoio à RPEDM, assim como a este projeto de ligação aos países de língua portuguesa.

Temos a certeza que a nova direção da SPEDM continuará a dar à revista o apoio necessário e indispensável à prossecução dos seus objetivos. Desejamos-lhe as maiores felicidades.

Correo electrónico: helenacardoso@icbas.up.pt

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.07.001>

1646-3439/© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Opinion and discussion

Type 1 diabetes mellitus in Angola

Diabetes mellitus tipo 1 em Angola

Anselmo de Oliveira Castela

Clínica Girassol, Luanda, Angola



Diabetes mellitus is a global epidemic and has emerged as a major non-communicable chronic disease in Africa. Its incidence and prevalence are increasing globally. Estimates of WHO and IDF predict an increase of 162% by 2030 in Africa.^{3,4}

There are few studies that assess the prevalence and incidence of type 1 diabetes mellitus in Africa; from what is described type 1 diabetes mellitus in Africa seems to differ from Western countries since it starts later in life and there is some female preponderance. Its incidence and prevalence are low.^{1,2} The prevalence is pointed out to be 3.5/100,000 in Mozambique, Zambia 12/100,000 and 3.5/100,000 in rural communities in South Africa and the incidence it is estimated to be 1.5/100,000/year in Tanzania and 2.1/100,000/year in Ethiopia.^{1,4} In Angola, the data provided by the Epidemiological Data Processing Centre is scarce and not extensive. We hope that the data update based on the population census conducted in May 2014 and the work of the Angolan Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (to be launched soon) it will be possible to obtain more information representing the Angolan reality.

The Ministry of Health presented the National Health Development Plan 2012–2025 (PNDS) which calls for designing a Programme for the Prevention and Control of Chronic Noncommunicable Diseases that Diabetes will be part.⁵ This is still in the design stage for further operation.

While waiting for the National Program for Diabetes Prevention and Control we should rely on the dedication and experience of Health professionals working with people with diabetes. Regarding Diabetes Mellitus type 1 it was found that: 1 – It is difficult to confirm the diagnostic due to laboratory scarcity (immunological assays). 2 – Diabetic ketoacidosis has been the most frequent initial manifestation.

3 – The arrival of patients to the Health services is often delayed. This leads to late diagnosis and patient care, increasing the risk of mortality. 4 – The Diabetic Association of Angola

(ASDA) needs to be supported and revitalized. 5 – We must fight the fear of insulin dependence by patients and the fear of treating patients with insulin by physicians. 6 – Patients and their families do not have enough information about the disease and the need of chronic treatment), which compromises the compliance. 7 – It should be taken into account the weight of traditional medicine and popular beliefs. 8 – The difficult access to insulin (due to high prices and storage difficulties) and to glycaemia self-control makes treatment even more difficult. Most people with the disease have a low income and will need to choose between paying for diabetes treatment or providing food for the family. All these points contribute for hospital admissions for recurrence of diabetic ketoacidosis and for the high mortality of type 1 diabetes.

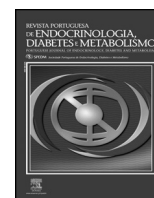
In this context it is proposed by the professionals that: 1 – It should be reinforced the need for a good health system structure with formation of multidisciplinary teams in the various levels of care of persons with type 1 diabetes; 2 – It should be given adequate training and information to patients and professionals through educational sessions, symposia and media support; 3 – The conditions for implementation of the Programme for Prevention and Control of Diabetes should be created; 4 – Government entities should be made aware of the need of insulin reimbursement (the drug of survival) and self-control procedures.

In short, the management of type 1 diabetes mellitus in Africa, especially in Sub-Saharan region, is a major challenge given the great limitations and constraints, cultural and economic, on access to diagnosis and treatment. This contributes to increased morbidity and mortality associated with the disease and its complications. This situation is worsened by the prevalence and predisposition to several infections (tuberculosis, malaria, HIV-AIDS, etc.). There is an urgent need for training of professionals, education of patients and improvement of the Health System organization.^{1–5}

E-mail address: anselmocastela@gmail.com

References

1. Beran D, Silva Matos C, Yudkin JS. The Diabetes UK Mozambique Twinning Programme. *Diabetic Med.* 2010;27:855–61.
2. Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999–2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health.* 2011;11:564.
3. Sarah W, Gojka R, Richard S, Hilary K. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27.
4. Beran D, Yudkin JS, De Courten M. Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries. *Diabetes Care.* 2005;28: 2136–40.
5. Boletim Epidemiológico. Direcção Nacional de Saúde Pública de Angola; 2013, 13^a edição.



Artigo original

Estudo LIDIA: risco de diabetes *mellitus* tipo 2 numa população rural dos Açores



Ana Sofia Viveiros, Marta Borges, Raquel Martins, Barbara Anahory* e Maria Sofia Cordeiro

Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde, Ilha de São Miguel, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 3 de março de 2014

Aceite a 14 de novembro de 2014

On-line a 14 de abril de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 2

Avaliação de risco

Cuidados de saúde primários

R E S U M O

Objetivo: Caracterização dos utentes pertencentes à Unidade de Saúde do Livramento (Açores) quanto ao risco de desenvolverem diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Tipo de estudo: Estudo observacional analítico transversal, realizado durante um período de 6 meses, de setembro de 2012 a fevereiro de 2013.

Local: Unidade de Saúde do Livramento.

População: Utesentes inscritos na unidade de Saúde do Livramento, com idades compreendidas entre 18-79 anos (N = 3616)

Métodos: Calculou-se uma amostra não aleatória de 278 utentes, aos quais foi aplicado o questionário de Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). Estudaram-se as variáveis incluídas no questionário. Foi utilizado o Epiinfo® e Microsoft Excel® no tratamento estatístico.

Resultados: Dos 278 utentes que participaram no estudo, 42% apresentava um risco moderado/alto e muito alto de desenvolver DM2 a 10 anos. Relativamente aos fatores de risco associados à doença, 64% apresentavam um IMC superior a 25 Kg/m², 80% das mulheres e 67% dos homens tinham um perímetro abdominal elevado, compatível com obesidade central e 72% não praticavam atividade física regularmente. Quanto aos antecedentes pessoais 28% eram hipertensos e 11% tinham história de hiperglicemia anterior. No que diz respeito à história familiar, 52% tinham pelo menos um familiar com o diagnóstico de DM2.

Conclusões: Este estudo revela a importância da identificação dos indivíduos com risco acrescido de desenvolver DM2, uma vez que a intervenção precoce na alteração dos fatores de risco modificáveis pode atrasar o aparecimento da doença. Os resultados obtidos revelaram que cerca de um em cada 4 indivíduos pertencentes à Unidade de Saúde do Livramento apresentava um risco elevado (FINDRISC ≥ 15) de desenvolver diabetes nos próximos 10 anos.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

LIDIA Study: Diabetes mellitus type 2 Risk in a rural population of the Azores

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes mellitus Type 2

Risk assessments

Primary health care

Objectives: Characterize the patients registered with the Primary Health Care Centre at Livramento (Azores) about the risk of developing Diabetes Mellitus Type 2 (DM2).

Type of study: Cross observational analytical study, hold in the period of 6 months, from September 2012 to February 2013.

Location: Livramento Primary Health Care Centre.

Population: Patients registered with Livramento Primary Health Care Centre aged 18 to 79 years old (N = 3616).

Methods: The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) was applied to a random sample of 278 patients. The variables from the questionnaire have been studied. Epiinfo and Excel® have been used in statistics.

Results: From the 278 patients who participated in this study, 42% had a moderate/high risk to develop the DM2 within ten years. Regarding the risk factors associated to the disease, 64% had IMC superior to

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: barbaraanahory@gmail.com (B. Anahory).

25 Kg/m², 80% of the women and 67% of the men had a high waist circumference measurement identified with central obesity and 72% did not practice any physical exercise, regularly. Concerning previous personal antecedents, 28% had high blood pressure and 11% had already had hyperglycemia; 52% had at least, one member of the immediate family that had already been diagnosed with DM2.

Conclusions: This study shows the importance of identifying people that have an increased risk of developing DM2 and the necessity of having an early intervention in order to modify the risk factors to prevent the disease. The results showed that about 1 in each 4 patients had an increased risk of developing diabetes in the next 10 years (FINDRISK \geq 15).

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica que se caracteriza por uma hiperglicemia crónica, resultante da secreção ou ação deficitária da insulina. Comporta complicações macro e microvasculares com um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.

A DM2 tem sido identificada como um dos problemas de saúde pública de elevada magnitude, sendo previsível que constitua uma das principais causas de morbilidade e incapacidade total ou parcial no século XXI em função do aumento do número nos últimos anos.¹ De acordo com o PREVADIAB 2009, a prevalência total de DM2 em Portugal é de 11,7%. No que respeita à «Pré-Diabetes» esta atinge 23,2% da população portuguesa com idades compreendidas entre 20-79 anos. Os Açores surgem com os valores mais elevados do país, com uma prevalência de 14,3%, sendo que 5,1% destes doentes desconhecem ter a doença.²

A DM2 é uma patologia clinicamente silenciosa que se associa à obesidade, principalmente abdominal, à hipertensão e a hábitos de vida desadequados à genética e ambiente.

Assim, é fundamental identificar os indivíduos com risco acrescido de doença, com vista a alterar os fatores de risco modificáveis e reduzir a prevalência desta patologia, atrasar o seu diagnóstico e complicações.

Numa tentativa de combater o flagelo que esta doença representa, o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes de 2008 realça a importância da estratificação do risco de desenvolver DM2 e disponibiliza um questionário de avaliação do risco de diabetes mellitus tipo 2, a ser aplicado por profissionais de saúde.³ Este questionário é uma versão traduzida do FINDRISC («Finnish Diabetes Risk Score»), uma ferramenta desenvolvida na Finlândia, que demonstrou ser um método simples, rápido, pouco dispendioso e não invasivo para determinar o risco de desenvolver DM2 nos próximos 10 anos.⁴⁻⁶

Apesar desta escala ainda não se encontrar validada para a população portuguesa a Sociedade Portuguesa de Diabetologia em colaboração com a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, a Faculdade de Medicina de Coimbra e a Direção Geral de Saúde pretendem validar a «Escala de Risco de Desenvolver Diabetes para a População Portuguesa- FINDRISC Portugal».⁷

A estratificação do risco de desenvolver DM2 deve ser encarada pelos profissionais de saúde como uma prática de rotina. Vários estudos têm demonstrado que os indivíduos com risco acrescido podem protelar o aparecimento da doença adotando uma dieta saudável, aumentando a prática de exercício físico e reduzindo o peso.⁸⁻⁹

Este estudo teve como objetivo caracterizar os utentes pertencentes à Unidade de Saúde do Livramento quanto ao risco de desenvolverem diabetes mellitus tipo 2.

Através da análise dos dados recolhidos, pretende-se verificar se, em concordância com os dados do PREVADIAB, estamos perante uma população de risco subdiagnosticada. E desta forma, desenvolver estratégias de prevenção primária na comunidade de trabalho.

Métodos

Tipo de estudo

Observacional, analítico transversal.

Local do estudo

Unidade de Saúde do Livramento (USL), Centro de Saúde de Ponta Delgada, São Miguel, Açores.

Duração do estudo

Setembro de 2012 a fevereiro de 2013 (6 meses).

População do estudo

Utentes com idades entre 18-79 anos inscritos na Unidade de Saúde do Livramento (USL) (N = 3616).

Caracterização da amostra

A dimensão da amostra foi calculada, através do programa Epiinfo®, para uma prevalência esperada de 20% com margem de erro de 5% e intervalo de confiança de 97%. Para uma população de 3.616 utentes obteve-se uma dimensão amostral de 278 indivíduos.

Crítérios de inclusão

Utentes inscritos na USL entre 18-79 anos de idade.

Crítérios de exclusão

Pessoas com Diabetes mellitus tipo 2, grávidas, doentes institucionalizados, doentes com qualquer patologia que impossibilite uma adequada comunicação (surdez, oligofrenia).

Variáveis em estudo

Foram analisadas as variáveis género, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, prática de atividade física, alimentação com fruta e vegetais, uso de medicação anti-hipertensiva, antecedentes de hiperglicemia e história familiar de diabetes.

Método de recrutamento de participantes

Utentes entre 18-79 anos que se dirigiram à unidade, à data de realização do estudo (setembro 2012 a fevereiro de 2013), e que aceitaram participar no mesmo.

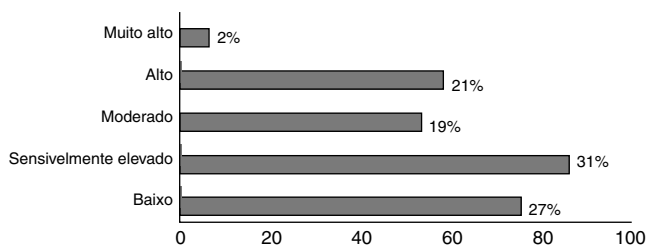


Figura 1. Estratificação da amostra de acordo com risco de desenvolver DM2 a 10 anos.

Risco muito alto - 1 em cada 2 indivíduos irá desenvolver a doença; alto - 1 em cada 3 indivíduos irá desenvolver a doença; moderado - 1 em cada 6 indivíduos irá desenvolver a doença; sensivelmente elevado - 1 em cada 25 irá desenvolver a doença; baixo - 1 em cada 100 irá desenvolver a doença.

Método de recolha de dados

Os dados foram recolhidos por entrevista, através do preenchimento do FINDRISC, utilizado no estudo Prevdiab 2009. O formulário é composto por oito perguntas individuais, e o risco total é dado pela soma dos parâmetros individuais, estratificando-os em quatro grupos: baixo risco, para valores inferiores a 7 pontos; ligeiramente elevado, para valores compreendidos entre 7- 11; moderado, para valores entre 12-14; elevado, para valores entre 15-20 e muito elevado, para valores superiores a 20 pontos.

Métodos de análise de dados

Os dados recolhidos foram registados e codificados na base de dados do Microsoft Excel® e no seu tratamento estatístico utilizado o programa «Statistical package for science social (SPSS)». Foi utilizado o teste qui-quadrado para comparação de proporções.

Resultados

Participaram no estudo 278 utentes, 56% dos quais com menos de 45 anos. No total 51% eram do sexo masculino e 49% eram do sexo feminino.

Relativamente aos fatores de risco de DM2, 64% dos utentes tinham índice de massa corporal elevado (IMC > 25) e destes 23% eram obesos (IMC > 30). Constatou-se que o perímetro abdominal era elevado em 80% das mulheres e 67% dos homens.

Quanto aos estilos de vida, 72% dos inquiridos não praticavam atividade física diariamente (30 minutos por dia), não havendo diferença significativa quanto ao consumo de frutas e legumes.

A maioria não fazia terapêutica anti-hipertensora (72%).

Quando inquiridos sobre os antecedentes pessoais de hiperglicemia, apenas 11% dos utentes referiram «já lhes ter sido detetado açúcar elevado no sangue».

Em 52% dos utentes havia história de familiares com DM2.

Houve associação estatisticamente significativa entre o grau de risco e as variáveis Idade ($p=0,000$), IMC ($p=0,000$), perímetro abdominal ($p=0,000$), atividade física ($p=0,000$), antecedentes pessoais de utilização de medicação anti-hipertensora ($p=0,000$), antecedentes pessoais de hiperglicemia ($p=0,000$) e antecedentes familiares de DM2 ($p=0,000$). Apenas as variáveis sexo e consumo diário de frutas e vegetais não foram estatisticamente significativas, com $p=0,083$ e $p=0,245$, respetivamente (tabela 1).

Após a avaliação parcial de cada uma das variáveis, procedeu-se à avaliação e estratificação do risco de desenvolverem DM2 a 10 anos: 27% dos utentes apresentou um risco baixo, 31% um risco sensivelmente elevado e 42% um risco moderado, alto e muito alto (figura 1).

De forma a caracterizar os indivíduos com elevado risco de desenvolverem DM2, procedeu-se à análise comparativa do grupo com pontuação ≥ 15 (risco elevado e muito elevado) e o grupo com

Tabela 1

Caracterização da amostra (n=278) relativamente às variáveis do formulário de FINDRISC

Variável	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
<i>Idade (anos)</i>		
< 45	156	56
45-54	55	20
55-64	28	10
> 64	39	14
<i>IMC (Kg/m²)</i>		
< 25	100	36
25-30	113	41
> 30	65	23
<i>Perímetro abdominal (cm)</i>		
H < 94; M < 80	73	53
H 94-102; M 80-88	89	65
H > 102; M > 80	116	83
<i>Atividade física (30min/dia)</i>		
Sim	78	28
Não	200	72
<i>Ingestão de vegetais e frutas</i>		
Todos os dias	147	53
Não todos os dias	131	47
<i>Tratamento anti-hipertensor</i>		
Sim	78	28
Não	200	72
<i>AP de hiperglicemia</i>		
Sim	31	11
Não	247	89
<i>AF de DM2</i>		
Sim	145	52
Não	133	48

Legenda: AF antecedentes familiares; AP antecedentes pessoais; H homens; IMC índice de massa corporal; M mulheres.

pontuação < 15 (risco moderado, sensivelmente elevado e baixo), segundo o formulário de FINDRISC.

Verificou-se que aqueles com FINDRISC ≥ 15 apresentavam associação significativamente estatística ($p=0,000$) com IMC > 25 (96,9%), obesidade central (79,7%), inatividade física (90,6%) e antecedentes familiares de DM2 (82,8%), tal como se pode verificar na tabela 2.

Discussão

Os resultados obtidos neste estudo revelaram que um em cada 4 indivíduos da freguesia do Livramento têm um risco elevado ou muito elevado (FINDRISC ≥ 15) de desenvolver DM2 nos próximos 10 anos.

A população da amostra estudada é maioritariamente jovem, com 56% dos utentes com idades entre 18-45 anos, sendo representativa da população residente no Livramento, que segundo os censos de 2011, tem 40% da população entre 20-44 anos de idade. A juvenildade da amostra pode justificar o reduzido número de indivíduos hipertensos e sem história de hiperglicemia anterior.

Quanto às variáveis modificáveis, como o perímetro abdominal, IMC e atividade física, os resultados foram alarmantes. Apresentavam obesidade central 67% dos homens e 80% das mulheres, 64% dos indivíduos tinham um IMC elevado e 72% uma vida sedentária.

Aquando da análise do grupo com risco alto e muito alto (FINDRISC ≥ 15) de desenvolver diabetes, verificou-se que os fatores de risco modificáveis são, de facto, os grandes responsáveis por este risco elevado de doença, com a esmagadora maioria dos utentes a terem excesso de peso (97%), obesidade central (98,5%) e inatividade física (90,6%).

Relativamente à história familiar, verifica-se que esta teve um peso significativo no risco de doença, dados concordantes com

Tabela 2

Análise comparativa dos fatores de risco por grupo FINDRISC

	FINDRISC <15 (n=214)	FINDRISC ≥ 15 (n=64)	Valor de p
IMC > 25 kg/m ²	54,2%	97%	0,000
Perímetro abdominal aumentado	66,4%	98,5%	0,000
Inatividade física	65,9%	90,6%	0,000
Sem AP HTA	81,3%	39,1%	0,000
Sem AP hiperglicemia	97,2%	62,5%	0,000
Com AF DM2	42,5%	82,8%	0,000

Legenda: AF antecedentes familiares; AP antecedentes pessoais; DM2 diabetes mellitus tipo 2; HTA hipertensão arterial; IMC índice de massa corporal.

os estudos efetuados nesta área, que demonstram que o risco de DM2 é de 50% quando existem dois progenitores com a patologia.¹⁰ No entanto não podemos intervir nesta variável pois este é um fator de risco não modificável.

Há que implementar estratégias que promovam a alteração dos fatores de risco modificáveis, incentivando os indivíduos de alto risco à prática de exercício físico e à adoção de um regime alimentar saudável com vista a reduzir o IMC e o perímetro abdominal, diminuindo assim o risco a 10 anos de desenvolver DM2.

É importante identificar as limitações do presente estudo. Como pontos fracos, salientamos o fato de ser uma amostra não aleatória, e do questionário FINDRISC ainda se encontrar em processo de validação para a população portuguesa. Por outro lado, consideramos-se como pontos fortes a possibilidade de uma escala de risco universal, instrumento de avaliação simples e permite rastrear a doença de forma não invasiva.

A pertinência deste estudo prende-se com a importância da estratificação do risco de doença e do investimento na implementação de estratégias de prevenção primária, como forma de promoção da saúde das populações, competências fundamentais do Médico de Família.

Consideramos este estudo como um ponto de partida para a realização de uma futura investigação, que nos permita alargar a caracterização da população da Região Autónoma dos Açores e intervir no sentido de alterar a tendência crescente desta patologia.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

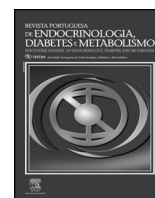
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2010;42 Suppl 1:S3–36.
2. Diabetes, Factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2009. [acedido em 05 oct 2011]. Disponível em: <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/4747F2BE-D534-4983-9A94-C5B7066C9731/0/i012326.pdf>
3. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Diabetes. 2008. [acedido em 05 Mar 2011]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/ms/7/paginaRegisto.aspx?back=1&id=16474>
4. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725–31.
5. 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. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(2):67–72.
6. 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(1):46–52.
7. Programa da direcção eleita da Sociedade portuguesa de Diabetologia. [acedido em 05 Mar 2011]. Disponível em: http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=56&Itemid=29
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Illane-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–50.
9. Costa B, Cabré JJ, Sagarra R, Solà-Morales O, Barrio F, Piñol JL, et al. Rationale and design of the PREDICE project: cost-effectiveness of type 2 diabetes prevention among high-risk Spanish individuals following lifestyle intervention in real-life primary care setting. *BMC Public Health.* 2011;11:623.
10. Weires MB, Tausch B, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, Cannon-Albright LA. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(10):634–40.



Original article

Glycemic control and weight outcomes after initiation of continuous subcutaneous insulin infusion therapy[☆]

C. Esteves^{a,b,*}, S. Belo^{a,b}, M.C. Neves^{a,b}, C. Arteiro^a, D. Carvalho^{a,b}^a Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal^b Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 April 2014

Accepted 10 February 2015

Available online 15 June 2015

Keywords:

Insulin infusion system

Type 1 diabetes mellitus

Gender

ABSTRACT

Introduction: The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is an alternative to multiple daily injections therapy in type 1 diabetes and its use is increasingly common due to the beneficial effects on glucose control.

Aims: To analyze clinical features and biochemical parameters of patients on CSII therapy.

Type of study: Longitudinal retrospective.

Setting: Outpatient clinic.

Population: Type 1 diabetic patients using insulin infusion pump in our department.

Methods: We evaluated outcomes regarding the following set points: immediately before initiation of CSII therapy, 12 months after inclusion and in the last appointment. For statistical analysis, we used non-parametric tests and linear regression analysis. We considered significant a value of $p \leq 0.05$.

Results: We studied 63 patients (24 men; 39 women) with a mean pre-CSII HbA1c of $8.2\% \pm 1.43$; mean age at the time of placement of 32.7 ± 10.94 years; and mean follow up time after placement of 2.1 ± 1.92 years. There was a statistically significant reduction of HbA1c during follow-up (HbA1c 12 months: $7.2\% [6.6-7.8]$ $p = 0.001$; HbA1c at the end of follow-up: $7.4\% [6.6-7.9]$ $p = 0.001$). There was no significant variation of weight or total daily insulin dose. We registered a negative correlation between the last HbA1c before CSII and the reduction in HbA1c until the end of the follow-up period ($\rho = -0.644$ $p = 0.000$). The median reduction in HbA1c was higher in women (W: $-1.10 [-2.20--0.40]$ vs M: $-0.10 [-0.80-0.40]$; $p = 0.002$). Female gender was a predictive factor of better results with CSII, even after adjustment to the last HbA1c before the initiation of therapy.

Conclusions: In our sample, the last HbA1c before the beginning of CSII was the most powerful predictive factor of the reduction of HbA1c during follow up. Women had better results than men. There was no significant variation of weight and total daily insulin dose during follow up.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evolução do controle metabólico e do peso após início de terapêutica de infusão subcutânea contínua de insulina

RESUMO

Introdução: A terapêutica com infusão subcutânea contínua de insulina (Tisi) é uma opção ao uso de múltiplas injeções de insulina na diabetes tipo 1 e o seu uso é cada vez mais frequente dados os benefícios no controle glicémico.

Objetivos: Analisar as características clínicas e os parâmetros bioquímicos dos doentes tratados com Tisi e procurar fatores preditores da resposta à terapêutica.

Tipo de estudo: Longitudinal retrospectivo.

Local: Consulta externa.

População: Diabéticos tipo 1 usuários de Tisi seguidos no nosso serviço.

Palavras chave:

Bomba de infusão subcutânea de insulina

Diabetes mellitus tipo 1

Gênero

[☆] Presented at the ICE/ECE 2012 meeting with a grant provided by the Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

* Corresponding author.

E-mail address: cme1983@gmail.com (C. Esteves).

Métodos: Foram registrados os resultados nos seguintes períodos: imediatamente antes da colocação da Tisi, 12 meses após colocação e à data da última consulta. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana [quartis]. Foram usados testes não paramétricos para a análise estatística e foi efetuada regressão linear. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados: A amostra era constituída por 63 diabéticos tipo 1 (24 homens - H; 39 mulheres - M) com os seguintes valores antes da colocação: idade $32,7 \pm 10,94$ anos; HbA1c $8,2\% \pm 1,43$. O tempo médio de catamnese foi de $2,1 \pm 1,92$ anos. Ocorreu uma redução estatisticamente significativa da HbA1c ao longo do tempo de seguimento (HbA1c aos 12 meses: $7,2\%$ [6,6-8] $p = 0,001$; HbA1c ao fim do tempo de seguimento: $7,4\%$ [6,6,7,9] $p = 0,001$). Não se verificou variação do peso e da dose diária total de insulina. Verificou-se uma correlação negativa entre a HbA1c prévia e a redução da HbA1c até ao fim do tempo de seguimento ($\rho = -0,644$ $p = 0,000$). A mediana da redução da HbA1c até a data da última consulta foi maior no grupo das mulheres (M: $-1,10$ [$-2,20 - -0,40$] vs. H: $-0,10$ [$-0,80 - -0,40$]; $p = 0,002$). O género feminino foi um fator preditivo de melhor resposta à Tisi mesmo após ajuste para a HbA1c prévia.

Conclusões: Na amostra estudada, a última HbA1c anterior ao início da Tisi foi o fator com maior capacidade de predição da resposta à terapêutica. As mulheres obtiveram melhores resultados da terapêutica com Tisi do que os homens. Não ocorreram variações estatisticamente significativas do peso ou da dose diária total de insulina.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

After the publication of the DCCT¹, the goal of the treatment of type 1 diabetes mellitus is to obtain glucose values as near as possible to normal, as long as the patient's hypoglycaemia risk isn't unacceptably high. The optimum glucose control would prevent the occurrence of chronic complications of diabetes² and result in improvement of the quality of life of the person with diabetes³. The review of target glucose values in type 1 diabetes mellitus has led to the increased use of intensive insulin therapy that was suggested by the same study as the most effective method to obtain the proposed goals.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy is an alternative to the use of multiple daily injections (MDI) for the treatment of type 1 diabetes mellitus and its use is increasingly common due to the beneficial effects on glucose control. Pickup⁴ used CSII as a research tool to elucidate the relation between glucose control and diabetic complications. Later on, other authors described the improvement of glucose control in selected and motivated patients that previously had not attained the treatment goals with MDI.^{5–11} Although several studies showed significant reductions in HbA1c with CSII, a meta-analysis of randomized clinical trials comparing with MDI showed, by a random effects model, a non-significant trend towards mean reductions in HbA1c of $-0,26$ (IC 95% $-0,57-0,05$) after 6 months follow up and $-0,61$ (IC 95% $-1,29-0,07$) after 12 months follow up⁷. Other authors¹² detected significant reductions in HbA1c ($9,36 \pm 0,22$ vs $8,96 \pm 0,11$, $p = 0,039$). Significant differences between therapeutic modalities are only apparent with follow up periods longer than 1 year.

Regarding hypoglycaemia risk, several observational studies suggest that CSII is associated with a significant risk reduction, particularly in terms of severe episodes⁷. The same meta-analysis did not find data supporting sustained reductions in total daily insulin dose (TDID) in patients using CSII, nor significant reductions in weight. Other authors^{12,13} suggest that CSII might be associated with as much as 16% reductions in TDID comparing with multiple daily injections, as well as a significant increase in weight ($68,2 \pm 0,7$ Kg vs $71,2 \pm 0,3$ Kg; $p < 0,001$).

Greater patient satisfaction has been documented in patients using CSII therapy, although there is discordance between studies in terms of impact on quality of life^{3,6,7,14}. However, it is of note that CSII therapy might be associated with other complications, namely an increase in risk of diabetic ketoacidosis, pump malfunction and infusion site infections¹². Few studies have analyzed the variables associated with improved metabolic control after initiation of CSII

therapy. Two studies have shown greater benefit in individuals with higher HbA1c before CSII^{15,16}. The selection of patients with higher HbA1c (HbA1c $> 8,0\%$) was associated with superior benefit than described in two meta-analysis^{12,13}.

There is no significant data regarding the effect of age in CSII but several authors have suggested good results in pediatric patients in terms of HbA1c reduction as well as in risk of hypoglycaemia and quality of life¹⁷. One study on female adolescents showed a good response to CSII therapy in this population, which included individuals with eating disorders¹⁸.

Aims

To analyze the clinical characteristics and biochemical parameters in diabetic patients treated with CSII therapy and identify the predictive factors for a good response to this regimen.

Methods

We included all individuals with type 1 diabetes that were users of CSII, under follow up in the Endocrinology consultation of our hospital. We recorded variables in the following time points: immediately before initiation of CSII therapy, 12 months after initiating use of the insulin pump and at the time of the last appointment. As the TDID is not recorded in the patient's clinical file, it was inferred from the insulin sensitivity factor, which is calculated using the 1800 rule, universally used in our consultation. Results were presented as mean \pm standard deviation or median [quartiles]. Changes in weight, TDID and TDID/Weight ratio were calculated as fractions. For the statistical analysis, we used SPSS Statistics 20.0. To compare differences in the variables and their correlations we used the Wilcoxon test, Mann-Whitney test, Spearman correlation and a linear regression model. We considered significant a value of $p \leq 0,05$. In a separate analysis, the sample was divided in two groups (better and worse response) according to the median of variation in HbA1c at the end of follow up ($-0,8\%$), and we used the Mann-Whitney and Fischer exact tests to compare groups.

Results

The sample included 63 patients with type 1 diabetes (24 men; 39 women) whose clinical characteristics are presented in Table 1. The mean follow up was $2,08 \pm 1,920$ years.

Table 1
Characterization of the sample (n 63: 24♂ 39♀).

Age at diagnosis (years)	17.25 ± 10.811
Age at the time of initiation of CSII (years)	32.70 ± 10.942
Age (years)	35.63 ± 11.467
Duration of diabetes (years) at the time of initiation of CSII	17.98 ± 9.006
Duration of follow up (years)	2.08 ± 1.920
Pre-CSII HbA1c (%)	8.167 ± 1.4277
HbA1c 12 months (%)	7.391 ± 1.1145
HbA1c at the end of follow up (%)	7.507 ± 1.2350
Pre-CSII weight (Kg)	72.27 ± 11.891
Weight 12 months (Kg)	67.52 ± 10.986
Weight at the end of follow up (Kg)	70.89 ± 14.678
Pre-CSII TDID (UI)	52.0168 ± 14.80194
TDID/Weight (UI/Kg)	0.73 ± 0.189
TDID 12 months (UI)	47.0371 ± 13.09964
TDID/Weight (UI/Kg)	0.66 ± 0.146
TDID at the end of follow up (UI)	48.8544 ± 19.10247
TDID/Weight (UI/Kg)	0.68 ± 0.185

TDID–total daily insulin dose

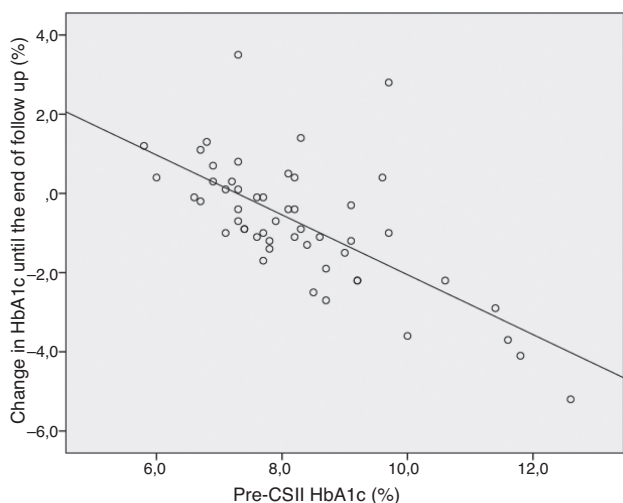


Figure 1. Scatter plot–pre-CSII HbA1c–Variation of HbA1c at the end of follow up.

General outcomes. After CSII initiation, there was a significant mean HbA1c reduction at 12 months and at the end of the follow up period (Table 2). There was no significant variation in weight, TDID or TDID/weight ratio.

HbA1c. We found a significant correlation between pre-CSII HbA1c and its variation at 12 months and at the end of follow up ($\rho = -0.643$ $p = 0.000$ and $\rho = -0.644$ $p = 0.000$, respectively)–figure 1. The linear regression model showed that for each 1.0% increase in pre-CSII HbA1c there is a 0.76% reduction in post-CSII HbA1c ($R = 0.682$, $t = -6.593$, $p = 0.000$). We found a significant correlation between HbA1c variation at 12 months and age at the time of initiation of CSII therapy ($\rho = 0.312$ $p = 0.033$) and between HbA1c variation at the end of follow up and age at diagnosis ($\rho = 0.390$ $p = 0.005$) and pre-CSII TDID ($\rho = -0.402$ $p = 0.025$). The total time of follow up had a significant correlation with pre-CSII HbA1c ($\rho = 0.260$ $p = 0.049$) and with the variation of HbA1c at 12 months

Table 2
Clinical and biochemical outcomes after initiation of CSII.

	Pre-CSII	12 months	End of follow up
HbA1c (%)	7.8 [7.23–8.78]	7.2 [6.60–7.80] $p = 0.001$	7.4 [6.60–7.90] $p = 0.001$
Weight (Kg)	72.0 [53–98]	65.0 [51–94] $p = 0.103$	67.0 [52–105] $p = 0.721$
TDID (UI)	50.0 [41.86–60.00]	45.0 [40.02–52.94] $p = 0.102$	45.0 [36.00–56.25] $p = 0.420$

Results of HbA1c and TDID are presented as median [1st quartile–3rd quartile] and weight is presented as median [minimum–maximum]. $p < 0,05$ was considered significant.

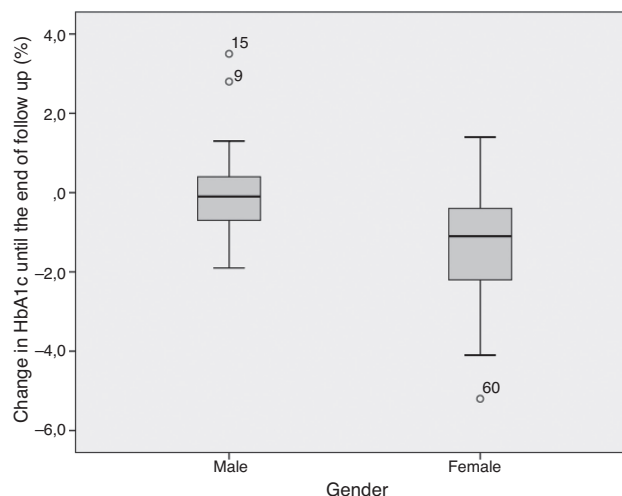


Figure 2. Box plot–Gender differences in HbA1c variation until the end of the follow up period.

and end of follow up ($\rho = -0.448$ $p = 0.002$ e $\rho = -0.304$ $p = 0.028$). The linear regression model showed that the total time of follow up is not a predictive factor of HbA1c variation at 12 month or at the end of follow up, after adjustment to the pre-CSII ($p = 0.403$ e $p = 0.106$, respectively).

Gender. In the comparative analysis, we found a significant difference in HbA1c variation until the end of follow up, with a more pronounced reduction in women comparing to men (median [quartile]: -1.100 [-2.200 – -0.400] vs -0.100 [-0.800 – 0.400]; $p = 0.002$)–figure 2. It is of note that the two groups were not significantly different in terms of pre-CSII HbA1c (Men: 7.7 [7.2 – 8.2] vs Women: 8.2 [7.3 – 9.2]; $p = 0.119$).

We evaluated the interaction between pre-CSII HbA1c and gender as determinants of variation of HbA1c until the end of the follow up period. According to this model, these two variables predict 52.3% of the variance of HbA1c. Female gender is associated with a 0.824 reduction in HbA1c ($t = -2.449$; $p = 0.018$) and each 1.0% increase of the pre-CSII HbA1c is associated with a 0.67% reduction in HbA1c ($t = -5.869$; $p = 0.000$)–Table 3.

Table 3
Univariate linear regression models for pre-CSII HbA1c and gender. Multivariate linear regression model including pre-CSII HbA1c and gender as independent covariates and a dependent variable - change in HbA1c until the end of the follow up period.

Univariate linear regression model				
	R ²	Regression coefficient	t	p
Pre-CSII HbA1c	0.465	-0.756	-6.593	0.000
Gender (female)	0.188	-1.413	-3.406	0.001
Multivariate linear regression model (R ² = 0.523)				
	Regression coefficient	t	p	
Gender	-0.824	-2.449	0.018	
Pre-CSII HbA1c	-0.672	-5.869	0.000	

Weight and TDID. We found a significant correlation between weight and TDID, and between the weight variation and TDID variation until the end of the follow up period ($\rho=0.557$ $p=0.031$). There is a significant correlation between pre-CSII TDID and its variations at 12 months and end of follow up ($\rho=-0.561$ $p=0.005$ and $\rho=-0.619$ $p=0.001$, respectively), as well as with pre-CSII HbA1c and HbA1c variation until the end of follow up ($\rho=0.381$ $p=0.024$ and $\rho=-0.402$ $p=0.025$, respectively). The pre-CSII TDID/weight ratio has a significant correlation with the variation in TDID/weight ratio until the end of follow up ($\rho=-0.771$ $p=0.001$).

Characterization of groups according to the quality of response. The sample was divided in two groups according to the median HbA1c variation until the end of follow up: a reduction in HbA1c $>0.8\%$ was considered a «better response» (BR) and a reduction in HbA1c inferior or equal to 0.8% , a stable HbA1c or an increase in HbA1c were considered a «worse response» (WR). When the two groups were compared, we found a significant difference between pre-CSII HbA1c (BR 8.65% [7.775–9.775] vs WR 7.30% [6.900–8.100]; $p=0.000$), age at diagnosis (BR 10.0 years [5.5–18.0] vs WR 20.0 years [12.25–26.0]; $p=0.003$) and age at the time of CSII initiation (BR 28.5 years [22.75–34.25] vs WR 33.0 years [27.5–41.5]; $p=0.028$). We found a significantly higher number of women in the group with a BR to CSII ($p=0.017$). There were no other significant differences between groups.

Discussion

In concordance with previous literature, we found a significant reduction in HbA1c after initiation of CSII, representing a median variation in HbA1c of -0.50% [-1.20 – -0.1] at 12 months follow up and -0.80% [-1.475 – -0.3] at the end of follow up. These results suggest that there is a more marked reduction in HbA1c with longer periods of follow up, as reported by other authors¹². In our sample we did not find a significant change in weight, TDID or TDID/weight ratio.

The association between the improvement in glucose control with CSII and pre-CSII HbA1c was previously reported by Bode¹⁵ et al., as well as DeVries¹⁶. In concordance with those findings, we also report a negative correlation between pre-CSII HbA1c and its variation at 12 months and at the end of follow up.

Women had better outcomes with CSII than men, and this difference persisted even when adjusted to pre-CSII HbA1c. In a recent study¹⁹, this gender difference was reported, but the authors did not find a causal explanation for the results.

The fact that women presented with higher pre-CSII HbA1c values could be related to the existence of a patient subset with *brittle diabetes*²⁰. This classification is very controversial and little understood. The results of CSII therapy in *brittle diabetes* are very discordant between studies, some of which report benefit^{20–24}. However, it has already been reported improvement in metabolic control in female adolescents and young adults with CSII therapy¹⁸. Battaglia and colleagues considered that the studied population has a high prevalence of insulin injection omission, particularly in individuals with body image disorders, and showed that CSII was associated with a significant improvement in metabolic control, adherence to the prescribed regimen and better self-efficacy. Occasionally, this type of behavior is not identified, and these patients' diabetes is wrongly classified as *brittle*.

The response to the intervention in the group of women might also be related to other variables, which we did not evaluate, perhaps associated with the receptivity and adherence to new technologies, including the appropriate use of an insulin pump. It is also possible that there are other variables related to glucose control that we cannot infer from pre-CSII HbA1c.

The finding of a significant correlation between pre-CSII TDID and its variation at 12 months and at the end of follow up, and

with HbA1c variation can hypothetically be related to: 1) the individuals that most benefited from CSII therapy were already highly motivated and, beyond the rigorous compliance with their insulin regimen, they also increasingly adhered to their meal plan, with subsequent weight loss; 2) individuals that most benefited from CSII therapy were the ones that had more variability of their needs of insulin throughout the day and hence, were using a higher TDID under a MDI regimen; 3) individuals that most benefited from CSII therapy are the ones that tend to occasionally neglect insulin injections and are reported as keeping elevated HbA1c values despite using higher TDID.

The correlation between age at diagnosis and HbA1c variation at the end of follow up, and between age at the time of initiation of CSII and HbA1c variation at 12 months follow up can be related to the presence of a subset of older individuals in our sample, with the same duration of diabetes, and less capable of using electronic devices.

The characterization of two groups in terms of response to CSII confirmed our previous results, including the ones relative to a probable gender effect—higher prevalence of women in the BR group; the influence of pre-CSII HbA1c—individuals with higher HbA1c tend to obtain more benefit from CSII; age at diagnosis and at the time of initiation of the intervention—younger individuals have more marked reductions in HbA1c.

Limitations

Our study did not include other variables that might influence the success of CSII, such as patients' socioeconomic data (ie education level, employment pattern or characterization of the family aggregate), as this information was not originally included in our database. As ours is a convenience sample, we need to consider selection bias. On the other hand, we did not study the benefits of CSII in terms of incidence and severity of hypoglycaemia episodes and incidence of ketoacidosis. We considered information on hypoglycaemia unreliable because this was a retrospective study, and the registry is frequently based on subjective qualitative measures of incidence, as determined by several clinicians. On the other hand, ketoacidosis was extremely rare. We were also not able to extensively characterize the subgroup of women with greater improvement in metabolic control as our registry did not include more data on these patients, namely psychometric measures.

Conclusions

Women with type 1 diabetes mellitus seem to have greater benefit with CSII therapy, presumably in association with the existence of a subset of individuals with unsatisfactory glucose control with multiple daily injections. However, it is possible that other variables related with the female gender might contribute to this difference. Our findings should not interfere with priority criteria for the use of insulin pumps in type 1 diabetics.

References

1. 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.
2. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration. *Arch Intern Med.* 2009;169:1307–16.
3. Chantelau E, Schiffrers T, Schutze J, Hansen B. Effect of patient-selected intensive insulin therapy in quality of life. *Patient Educ Couns.* 1997;30:167–73.
4. Pickup JC, Keen H, Viberti GC, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the treatment of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1980;3:290–300.
5. American Diabetes Association. Position Statement - Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S110.

6. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14:1–181.
7. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess.* 2004;8:1–171.
8. Tamborlane WV, Shervin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal level of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med.* 1979;300:573–8.
9. Champion MC, Shepherd GAA, Rodger NW, Dupre J. Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. *Diabetes.* 1980;29:206–12.
10. Schiffrin A, Belmonte ME. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. *Diabetes.* 1982;31:255–64.
11. Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KGMM. A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin dependent diabetic subjects: improved control with CSII. *Diabetes Care.* 1982;5:466–71.
12. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J.* 2002;324:705–10.
13. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1079–87.
14. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care.* 2001;24:1722–7.
15. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19:324–7.
16. DeVries JH, et al. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2002;25:2074–6.
17. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Medicine.* 2004;22:82–96.
18. Battaglia MR, Alemzadeh R, Katte H, Hall PL, Perlmutter C. Brief Report: Disordered Eating and Psychosocial Factors in Adolescent Females with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Psychol.* 2006;31:552–4.
19. Andersen HU, Hommel E, Andersen HC, et al: HbA1c and weight development one year after initiation of continuous subcutaneous insulin injection therapy in adult subjects. Poster #1102, 49th EASD Barcelona 2013. URL: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/6204>
20. Voulgari C, Tentolouris N, Brittle Diabetes. A Contemporary Review of the Myth and Its Realization in Diabetes—Damages and Treatments. Prof. Everlon Rigobelo (Ed). InTech. 2011, 49–26.
21. Pickup J, Keen H. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 years. *Diabetes Care.* 2002;25:593–5.
22. Pickup J, et al. Management of severely brittle diabetes by continuous subcutaneous and intramuscular insulin infusions: evidence for a defect in subcutaneous insulin absorption. *BMJ.* 1981;282, 347–3.
23. Petrovsky G, Dimitrovski C, Milenkovic T. Insulin pump therapy with continuous glucose monitoring improves metabolic control in brittle type 1 diabetes. *Prilozi.* 2007;28:129–35.
24. Kaufman F, et al. Insulin Pump Therapy in Type 1 Pediatric Patients: Now and Into the Year 2000. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:338–52.



Original article

Diabetes e hiperglicemia: fatores de prognóstico na pneumonia adquirida na comunidade

Vera Fernandes^{a,*}, Julieta Ramalho^b, Maria Joana Santos^a, Narciso Oliveira^b e Maria Lopes Pereira^a^a Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal^b Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de janeiro de 2015

Aceite a 23 de março de 2015

On-line a 6 de junho de 2015

Palavras-chave:

Pneumonia adquirida na comunidade
Diabetes mellitus
Hiperglicemia
Complicações

R E S U M O

Introdução: A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma patologia frequente e com uma importante morbimortalidade associada. A diabetes mellitus (DM) aumenta o risco e complicações de doenças infecciosas. Todavia, continua por esclarecer qual o papel da DM e glicemia na admissão enquanto fatores de prognóstico em doentes com PAC.

Objetivos: Em doentes com PAC, avaliar a relação entre DM/glicemia na admissão e desenvolvimento de complicações, duração do internamento e mortalidade; e em doentes com diabetes a relação entre controlo glicémico e existência de complicações.

Métodos: Estudo observacional, analítico e retrospectivo dos adultos admitidos no nosso hospital entre outubro/2011 e março/2012, com PAC. Consultaram-se os processos clínicos eletrónicos e para avaliação da mortalidade aos 30 e 90 dias efetuaram-se chamadas telefónicas. Utilizaram-se os testes Qui-quadrado, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e regressão logística.

Resultados: Dos 440 doentes incluídos, 51,1% eram mulheres, 83,1% idosos e 29,3% tinham diabetes. Destes, 48,8% tinham HbA1c doseada no internamento (mediana 6,8%, AIQ: 6,3-7,8%). A mediana da glicose na admissão foi 134 mg/dL (AIQ: 111-176 mg/dL). Os doentes com diabetes eram mais velhos ($p=0,002$), tiveram pneumonias mais graves ($p=0,025$), mais complicações ($p=0,001$) e internamentos mais prolongados ($p=0,001$). A DM revelou-se um preditor de complicações ($p=0,008$). Não se demonstrou relação entre DM e mortalidade, nem entre os níveis de HbA1c e complicações, tempo de internamento e mortalidade. Níveis mais elevados de glicemia na admissão associaram-se a tempo de internamento mais prolongado ($p=0,016$) e verificou-se uma tendência para mais complicações nos doentes hiperglicémicos. Não se encontrou associação entre mortalidade e glicemia à admissão.

Conclusão: A DM e a hiperglicemia na admissão são fatores de mau prognóstico em doentes admitidos com PAC, associando-se a prolongamento do tempo de internamento. Ademais, a DM revelou-se um fator preditor independente de complicações nestes doentes.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diabetes and hyperglycemia: relation with clinical outcome in the community acquired pneumonia

A B S T R A C T

Keywords:

Community acquired pneumonia
Diabetes mellitus
Hyperglycemia
Complications

Background: Community acquired pneumonia (CAP) is a common condition and a major cause of morbidity. Diabetes mellitus (DM) increases the risk and complications of infectious diseases. However, the role of DM and glycaemia at the time of presentation as prognostic factors in patients with CAP remains to be clarified.

Aims: To evaluate the relationship between DM/glycemia at the time of presentation and complications, length of stay and mortality in patients with CAP, and the relationship between glycaemic control and complications in patients with diabetes.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: vera.fernandes20@gmail.com (V. Fernandes).

Methods: Observational, analytical and retrospective study of adults admitted to our hospital between October/2011 and March/2012, with CAP. Electronic clinical data were analyzed and telephone calls were done to assess mortality at 30 and 90 days. The chi-square test, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, and logistic regression were used.

Results: Of the 440 included patients, 51.1% were women, 83.1% elderly and 29.3% had diagnosis of DM. Of these, 48.8% had HbA1c measured (median 6.8%, IQR: 6.3-7.8%). The median glucose was 134 mg/dL (IQR: 111-176 mg/dL). Patients with DM were older ($p=0.002$), had higher severity of pneumonia ($p=0.025$), more complications ($p=0.001$) and longer hospital stay ($p=0.001$). DM proved to be a predictor of complications ($p=0.008$). No association between DM and mortality was found, nor between HbA1c levels and complications, length of stay and mortality. Higher glucose levels at admission were associated with longer hospital stay ($p=0.016$) and patients with hyperglycemia on admission had more complications (no statistically significant). However, no association between glucose levels on admission and mortality was found.

Conclusion: DM and hyperglycemia on admission are associated with adverse outcome in CAP. Both are associated with longer hospital stay and DM predicts complications from CAP.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das patologias infecciosas mais prevalentes no internamento hospitalar, associando-se a elevada morbimortalidade e acarretando custos diretos e indiretos consideráveis. A taxa de mortalidade em adultos internados com PAC varia de 6-14%, dependendo da idade e das comorbilidades, sendo 50% desses óbitos atribuídos diretamente à pneumonia^{1,2}. Num estudo realizado no serviço de medicina interna do nosso hospital, em doentes admitidos com PAC, a taxa de mortalidade foi de 8,1% e alcançou os 12,7% na população com idade superior a 65 anos³. Outro estudo, realizado no mesmo serviço e que incluiu doentes com diagnóstico de PAC internados durante os anos de 2007 e 2008, descreveu uma taxa de mortalidade de 12,5% aos 30 dias⁴.

A diabetes mellitus (DM) é uma doença extremamente comum e em ascensão nas últimas décadas, estimando-se que atinja, em 2030, 438 milhões de pessoas em todo o mundo⁵. Em 2013, a prevalência estimada de DM na população portuguesa entre os 20 e os 79 anos foi de 13,0%. A doença é mais frequente nos idosos, estando presente em 27,0% dos portugueses com mais de 60 anos. Em 2012, houve 4.867 óbitos atribuídos à DM em Portugal⁶.

A DM associa-se a maior risco de infeção global, maior gravidade da mesma e maior risco de infeções raras^{5,7,8}. Em 2013, as doenças do aparelho respiratório constituíram a terceira causa de internamento em indivíduos com diabetes no nosso país e quando excluídos os doentes com duração de internamento inferior a 24 h ascenderam ao segundo lugar⁶. Em doentes com PAC, a DM é uma das comorbilidades mais frequentes, estando descrito que até 25% dos doentes com PAC têm DM^{9,10}.

Mais recentemente, a hiperglicemia aguda na admissão tem sido implicada no prognóstico de doentes internados, mesmo em indivíduos sem diabetes⁹. Alguns dos mecanismos propostos incluem alterações da quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida dos histiócitos com repercussão na resposta imunitária do doente^{1,9}.

Apesar do referido, o impacto relativo da DM e da hiperglicemia nas complicações em doentes internados com PAC não está bem estabelecido, existindo poucos trabalhos desenvolvidos neste campo. Alguns sugerem que a DM e alterações na glicemia à admissão se associam a prolongamento do internamento e aumento da mortalidade em doentes admitidos por PAC, enquanto outros apresentam resultados não consistentes^{1,9-12}. O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre DM, controlo glicémico e hiperglicemia na admissão, e complicações no internamento, duração do mesmo e mortalidade em doentes com PAC. Os resultados obtidos poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais adequadas e dirigidas a este tipo

particular de doentes, tendo como propósito final a diminuição da mortalidade relacionada com a pneumonia.

Métodos

Realizou-se um estudo observacional, analítico e retrospectivo dos adultos internados no nosso hospital entre 1 de outubro de 2011 e 31 de março de 2012, com diagnóstico de PAC e pertencentes à área de referência do hospital. Excluíram-se os doentes com admissão hospitalar nos 28 dias prévios ao internamento em causa; imunossupressão, nomeadamente quimioterapia ou neutropenia < 1.000/ μ L durante os últimos 28 dias à admissão, tratamento com ≥ 10 mg de prednisolona/dia ou outros agentes imunossupressores por mais de 14 dias; infeção VIH; tuberculose ativa; doentes transferidos de outro hospital ou da Rede Nacional de Cuidados Continuados; doentes admitidos diretamente para a unidade de cuidados intensivos; pneumonia diagnosticada após 48 h da admissão e informação clínica incompleta^{9,11,13}.

No período de estudo, foram internados 720 doentes com diagnóstico de pneumonia. Após a aplicação dos critérios de exclusão, obteve-se uma amostra final constituída por 440 doentes.

As variáveis sociodemográficas, antecedentes pessoais, gravidade da pneumonia, HbA1c, glicemia na admissão, complicações, duração do internamento e mortalidade foram analisadas recorrendo-se ao processo clínico eletrónico de cada doente. A mortalidade aos 30 e 90 dias (do diagnóstico) foi avaliada através da realização de chamadas telefónicas. Os doentes foram classificados como tendo diabetes sempre que possuíam este diagnóstico nos seus antecedentes (autorreferenciado ou classificado no processo clínico eletrónico) ou quando havia registo de medicação prévia incluindo antidiabéticos orais e/ou insulina^{1,9}. Além da DM, foram avaliados os antecedentes pessoais que se relacionam com aumento do risco de pneumonia (doença pulmonar obstrutiva crónica [DPOC], doença hepática crónica [DHC], neoplasias malignas, insuficiência cardíaca [IC], tabagismo e alcoolismo) e outros antecedentes que constituem complicações cardiovasculares da DM e que se associam a aumento da mortalidade (doença coronária [DC], doença cerebrovascular [DCV], doença renal crónica [DRC] e doença vascular periférica [DVP])^{7,14}. O índice de gravidade CRB-65, que engloba confusão, frequência respiratória (FR) > 30 cpm, TAS < 90 mmHg ou TAD ≤ 60 mmHg e idade ≥ 65 anos, foi utilizado de forma a estratificar a gravidade da doença¹³. Este score indica o risco de morte aos 30 dias, sendo vastamente utilizado para a decisão de internamento em doentes com PAC. Uma pontuação igual ou superior a 3 associa-se a uma taxa de mortalidade aos 30 dias superior a 20%². Quando as variáveis do score CRB-65 não estavam disponíveis no processo clínico foi-lhe atribuída uma pontuação «0», pelo que

nestas circunstâncias o cálculo foi efetuado por defeito. De acordo com o *score* CRB-65, os doentes foram estratificados em 3 grupos de gravidade: baixo (0 pontos), médio (1 ou 2) e elevado (3 ou 4)⁹.

Consideraram-se 2 grandes grupos de complicações: complicações relacionadas com o internamento (morte, complicações cardíacas como síndrome coronária aguda e/ou IC, infeções nosocomiais e bacteriemia) e as complicações pulmonares relacionadas com a pneumonia (derrame pleural e abscesso pulmonar)^{1,2,15}.

Os níveis de glicose na admissão foram divididos nas seguintes categorias: <70 mg/dL, 70-109 mg/dL, 110-199 mg/dL, 200-249 mg/dL e \geq 250 mg/dL^{1,9}. Os níveis de HbA1c foram, igualmente, categorizados em <7% e \geq 7%. Optou-se assim já que apenas 63 indivíduos apresentavam este doseamento e, desta forma, facilitou-se a análise dos dados. O valor considerado para definir um bom controlo glicémico tem uma base teórica e considera, igualmente, a distribuição da HbA1c nesta amostra (mediana de 6,8%). Doentes com diagnóstico *de novo* de diabetes durante o internamento foram incluídos no grupo dos indivíduos com diabetes aquando da análise dos dados.

Para a análise estatística recorreu-se ao programa estatístico IBM® SPSS® Statistics v. 20.

Os dados relativos às variáveis sociodemográficas, antecedentes pessoais, complicações e mortalidade foram sumarizados em tabelas de frequências. Relativamente à variável «dias de internamento» verificou-se, através de testes estatísticos próprios, que não possuía uma distribuição normal, tendo sido descrita na forma de mediana e amplitude interquartil (AIQ). Na análise inferencial recorreu-se ao teste χ^2 de Pearson e ao teste exato de Fisher para avaliar a associação entre 2 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. Elaborou-se adicionalmente, uma análise multivariada, recorrendo à regressão logística para avaliar os preditores individuais de complicações, controlando para variáveis de confundimento. Considerou-se existir significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 440 doentes incluídos, 51,1% eram do sexo feminino, mais de metade possuía idade igual ou superior a 80 anos e 83,1% eram idosos (tabela 1). Estavam institucionalizados 15,9% dos doentes. Relativamente às comorbilidades 31,6% tinham IC, 29,3% diabetes, 29,3% sofriam de DPOC, 24,8% possuíam antecedentes de DCV e 82% tinham pelo menos um dos antecedentes considerados.

Em 8 doentes não foi possível averiguar a glicemia na admissão, pelo que foram excluídos da análise que envolve esta variável. Verificou-se que a grande maioria tinha níveis glicémicos entre 110-199 mg/dL e mais de 20% entre os 70 e os 109 mg/dL (tabela 1).

Todos os doentes com diabetes ($n = 129$) tinham diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Destes, apenas 63 (48,8%) possuíam doseamento de HbA1c no internamento/recente, apresentando uma mediana de 6,8% (AIQ: 6,3-7,8%). Verificou-se que 33 (52,4%) destes doentes tinha um bom controlo glicémico, com HbA1c <7%.

Na avaliação da gravidade da pneumonia pelo *score* CRB-65, 61,7% apresentava uma pontuação que se associa a risco médio de morte aos 30 dias (pontuação 1-2), mas uma porção importante de doentes, 31,9%, pontuaram 3-4, o que equivale a um risco elevado de morte aos 30 dias.

Dos 440 doentes, 155 (35,2%) manifestaram complicações relacionadas com internamento ou com a pneumonia. Relativamente ao tempo de internamento, a mediana foi de 9 dias (AIQ: 6-12), variando de 0 (duração internamento inferior a 24h em apenas

um doente) a 78 dias. A mortalidade foi de 18,2% no internamento, 21,7% aos 30 dias e 30,3% aos 90 dias. Não foi possível obter informação acerca da mortalidade aos 30 e 90 dias em 7 e 11 doentes, respetivamente.

Diabetes mellitus

Na análise comparativa entre doentes com e sem diabetes (tabela 1), verificou-se que os indivíduos com diabetes eram significativamente mais idosos ($p = 0,02$), apresentavam maior gravidade da pneumonia ($p = 0,025$) e mais complicações ($p = 0,001$). Observou-se que os doentes com diabetes tiveram um tempo de internamento mais prolongado ($p = 0,026$) e não se encontrou relação entre diabetes e mortalidade.

Efetuou-se um modelo de regressão logística para avaliar os preditores individuais de complicações, controlando para possíveis fatores de confundimento, como variáveis sociodemográficas (idade e sexo), antecedentes pessoais e gravidade da pneumonia. Considerando as variáveis descritas, verificou-se que a DM mantinha a sua associação com o desenvolvimento de complicações e que era, portanto, um preditor independente de complicações. Também a idade e a DC demonstraram ser preditores de complicações em doentes admitidos com PAC (tabela 2).

Controlo glicémico

De seguida, analisou-se o efeito do controlo glicémico no prognóstico dos doentes com diabetes. Dos 129 indivíduos com este diagnóstico, apenas 63 (48,8%) tinham doseamento de HbA1c disponível. Não se encontraram diferenças significativas entre os doentes com bom controlo glicémico, definido como HbA1c <7%, e aqueles com mau controlo (HbA1c \geq 7%) relativamente a sexo, idade, gravidade da pneumonia, complicações, dias de internamento e mortalidade (tabela 3).

Glicemia na admissão

Quanto à análise, de acordo com os níveis de glicemia na admissão verificou-se que não havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos definidos e complicações ou mortalidade (tabela 4). Na análise detalhada das complicações, se excluído o grupo com glicemia <70 mg/dL, pode observar-se uma tendência para aumento de complicações à medida que aumentam os níveis de glicemia na admissão (70-109 mg/dL: 30,2%, 110-199 mg/dL: 34,1%, 200-249 mg/dL: 42,9%, \geq 250 mg/dL: 52,6%). De referir que apenas 5 doentes apresentavam glicose <70 mg/dL. Relativamente à duração do internamento, verificou-se que valores mais elevados de glicose se associaram, de forma estatisticamente significativa, a mais dias de internamento ($p = 0,016$).

Discussão

Prevalência de diabetes mellitus

Neste estudo, a prevalência de diabetes em doentes admitidos por PAC foi de 29,3%. Um estudo retrospectivo dinamarquês que envolveu 29.900 doentes obteve uma prevalência de 9,8%¹. Um outro estudo realizado no nosso hospital, que incluiu 111 doentes com PAC admitidos durante um ano, reportou uma prevalência de 11,7%³. Vários outros estudos, nomeadamente um espanhol com 660 doentes, um multicêntrico na Europa central e um no Canadá, descrevem uma prevalência entre os 16-17%^{9,10,15}. Como se pode constatar, a prevalência encontrada neste trabalho foi significativamente mais elevada, mas relativamente próxima da prevalência reportada num estudo mais recente realizado no serviço de medicina interna do nosso hospital. Nesse trabalho,

Tabela 1
 Comparação entre doentes com e sem diabetes, relativamente a variáveis demográficas e clínicas

Características	Total	Doentes com DM	Doentes sem DM	p
<i>Idade (anos)</i>				
18-39	16 (3,6)	0	16 (5,1)	0,002
40-64	58 (13,2)	10 (7,8)	48 (15,4)	
65-79	119 (27)	45 (34,9)	74 (23,8)	
≥ 80	247 (56,1)	74 (57,4)	173 (55,6)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Sexo</i>				
Feminino	225 (51,1)	73 (56,6)	152 (48,9)	0,141
Masculino	215 (48,9)	56 (43,4)	159 (51,1)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Residência</i>				
Domicílio	370 (84,1)	109 (84,5)	261 (83,9)	0,881
Lar	70 (15,9)	20 (15,5)	50 (16,1)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DPOC</i>				
Sim	129 (29,3)	37 (28,7)	92 (29,6)	0,850
Não	311 (70,7)	92 (71,3)	219 (70,4)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DHC</i>				
Sim	10 (2,3)	2 (1,6)	8 (2,6)	0,513
Não	430 (97,7)	127 (98,4)	303 (97,4)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DRC</i>				
Sim	54 (12,3)	25 (19,4)	29 (9,3)	0,003
Não	386 (87,7)	104 (80,6)	282 (90,7)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Neoplasia</i>				
Sim	53 (12)	13 (10,1)	40 (12,9)	0,414
Não	387 (88)	116 (89,9)	271 (87,1)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>IC</i>				
Sim	139 (31,6)	52 (40,3)	87 (28)	0,011
Não	301 (68,4)	77 (59,7)	224 (72)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DC</i>				
Sim	47 (10,7)	20 (15,5)	27 (8,7)	0,035
Não	393 (89,3)	109 (84,5)	284 (91,3)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DCV</i>				
Sim	109 (24,8)	36 (27,9)	73 (23,5)	0,327
Não	331 (75,2)	93 (72,1)	238 (76,5)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>DVP</i>				
Sim	14 (3,2)	4 (3,1)	10 (3,2)	0,950
Não	426 (96,8)	125 (96,9)	301 (96,8)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Tabagismo</i>				
Sim	25 (5,7)	3 (2,3)	22 (7,1)	0,050
Não	415 (94,3)	126 (97,7)	289 (92,9)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Alcoolismo</i>				
Sim	26 (5,9)	4 (3,1)	22 (7,1)	0,108
Não	414 (94,1)	125 (96,9)	289 (92,9)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Glicose na admissão (mg/dL)</i>				
< 70	5 (1,2)	3 (2,3)	2 (0,7)	<0,001
70-109	96 (22,2)	10 (7,8)	86 (28,4)	
110-199	258 (59,7)	63 (48,8)	195 (64,4)	
200-249	35 (8,1)	20 (15,5)	15 (5)	
≥ 250	38 (8,8)	33 (25,6)	5 (1,7)	
Total	432 (100)	129 (100)	303 (100)	
<i>CRB-65</i>				
Baixo (0)	28 (6,4)	2 (1,6)	26 (8,5)	0,025
Médio (1-2)	269 (61,7)	82 (63,6)	187 (60,9)	
Elevado (3-4)	139 (31,9)	45 (34,9)	94 (30,6)	
Total	436 (100)	129 (100)	307 (100)	

Tabela 1 (Continued)

Características	Total	Doentes com DM	Doentes sem DM	p
<i>Complicações</i>				
Sim	155 (35,2)	60 (46,5)	95 (30,5)	0,001
Não	285 (64,8)	69 (53,5)	216 (69,5)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Dias de internamento(md [AIQ])</i>	9 (6-12)	9 (6-14)	8 (6-12)	0,026
<i>Mortalidade internamento</i>				
Sim	80 (18,2)	21 (16,3)	59 (19)	0,505
Não	360 (81,8)	108 (83,7)	252 (81)	
Total	440 (100)	129 (100)	311 (100)	
<i>Mortalidade 30 dias</i>				
Sim	94 (21,7)	23 (18)	71 (23,3)	0,221
Não	339 (78,3)	105 (82)	234 (76,7)	
Total	433 (100)	128 (100)	305 (100)	
<i>Mortalidade 90 dias</i>				
Sim	130 (30,3)	41 (32,3)	89 (29,5)	0,563
Não	299 (69,7)	86 (67,7)	213 (70,5)	
Total	429 (100)	127 (100)	302 (100)	

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

Tabela 2

Análise dos preditores individuais de complicações

Variáveis predictoras	p	Odds ratio (OR)	Intervalo de confiança 95%-OR	
			Limite inferior	Limite superior
Sexo	0,412	1,204	0,772	1,878
Idade	0,016	1,496	1,078	2,077
Residência	0,101	1,599	0,913	2,802
DM	0,008	1,839	1,173	2,884
DPOC	0,983	0,995	0,612	1,616
DHC	0,202	2,666	0,591	12,018
DRC	0,951	1,021	0,536	1,942
Neoplasia	0,156	1,594	0,836	3,038
IC	0,247	0,751	0,463	1,218
DC	0,003	2,838	1,435	5,614
DCV	0,159	1,418	0,872	2,304
DVP	0,809	0,856	0,241	3,037
Tabagismo	0,352	0,566	0,170	1,880
Alcoolismo	0,225	1,931	0,667	5,592
CRB-65	0,132	1,383	0,907	2,108

Tabela 3

Comparação entre doentes com diabetes de acordo com controlo glicémico e complicações, dias de internamento e mortalidade

Características	HbA1c		p
	<7%	≥7%	
<i>n</i>	33	30	-
<i>Sexo</i>			
Feminino	21 (63,6)	14 (46,7)	0,176
Masculino	12 (36,4)	16 (53,3)	
<i>Idade (anos)</i>			
18-39	0	0	-a
40-64	2 (6,1)	2 (6,7)	
65-79	12 (36,4)	14 (46,7)	
≥80	19 (57,6)	14 (46,7)	
<i>CRB-65</i>			
Baixo (0)	1 (3)	0	-a
Médio (1-2)	23 (69,7)	21 (70)	
Elevado (3-4)	9 (27,3)	9 (30)	
<i>Complicações</i>	14 (42,4)	14 (46,7)	0,735
<i>Dias de internamento (md [AIQ])</i>	9 (6-12)	11 (8-14)	0,224
<i>Mortalidade internamento</i>	3 (9,1)	3 (10)	1,000*
<i>Mortalidade 30 dias</i>	3 (9,1)	3 (10)	1,000*
<i>Mortalidade 90 dias</i>	4 (12,1)	6 (20)	0,393

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

* Teste exato de Fisher.

Tabela 4
 Comparação entre os níveis de glicose à admissão e antecedentes clinicopatológicos, complicações, dias de internamento e mortalidade

Características	Níveis de glicose (mg/dL)					p
	<70	70-109	110-199	200-249	≥250	
<i>n</i>	5	96	258	35	38	-
<i>Idade (anos)</i>						
18-39	1 (20)	3 (3,1)	12 (4,7)	0	0	
40-64	0	15 (15,6)	34 (12,2)	3 (8,6)	4 (10,5)	-a
65-79	1 (20)	23 (24)	65 (25,2)	11 (31,4)	14 (36,8)	
≥80	3 (60)	55 (57,3)	147 (57)	21 (60)	20 (52,6)	
<i>Sexo</i>						
Feminino	1 (20)	43 (44,8)	135 (52,3)	17 (48,6)	25 (65,8)	0,136
Masculino	4 (80)	53 (55,2)	123 (47,7)	18 (51,4)	13 (34,2)	
<i>Residência</i>						
Domicílio	3 (60)	74 (77,1)	225 (87,2)	29 (82,9)	31 (81,6)	0,105
Lar	2 (40)	22 (22,9)	33 (12,8)	6 (17,1)	7 (18,4)	
<i>DM</i>	3 (60)	10 (10,4)	63 (24,4)	20 (57,1)	33 (86,8)	<0,001
<i>DPOC</i>	2 (40)	31 (32,3)	78 (30,2)	12 (34,3)	6 (15,8)	0,348
<i>DHC</i>	0	2 (2,1)	5 (1,9)	1 (2,9)	1 (2,6)	-a
<i>DRC</i>	1 (20)	8 (8,3)	34 (13,2)	6 (17,1)	5 (13,2)	-a
<i>Neoplasia</i>	1 (20)	13 (13,5)	28 (10,9)	6 (17,1)	4 (10,5)	-a
<i>IC</i>	1 (20)	18 (18,8)	90 (34,9)	15 (34,9)	14 (36,8)	0,023
<i>DC</i>	0	8 (8,3)	26 (10,1)	7 (20)	6 (15,8)	-a
<i>DCV</i>	1 (20)	24 (25)	58 (22,5)	15 (42,9)	8 (21,1)	0,123
<i>DVP</i>	0	2 (2,1)	12 (4,7)	0	0	-a
<i>Tabagismo</i>	0	8 (8,3)	15 (5,8)	1 (2,9)	1 (2,6)	-a
<i>Alcoolismo</i>	0	6 (6,2)	17 (6,6)	0	2 (5,3)	-a
<i>CRB-65</i>						
Baixo (0)	0	6 (6,3)	21 (8,2)	0	0	-a
Médio (1-2)	3 (60)	61 (64,2)	151 (59)	26 (74,3)	24 (63,2)	
Elevado (3-4)	2 (40)	28 (29,5)	84 (32,8)	9 (25,7)	14 (36,8)	
<i>Complicações</i>	2 (40)	29 (30,2)	88 (34,1)	15 (42,9)	20 (52,6)	0,130
<i>Dias de internamento [md (AIQ)]</i>	3 (3-7)	7 (5-11)	9 (6-13)	9 (6-12)	11 (7-13)	0,016
<i>Mortalidade internamento</i>	2 (40)	21 (21,9)	46 (17,8)	6 (17,1)	4 (10,5)	0,406
<i>Mortalidade 30 dias</i>	2 (40)	21 (22,8)	58 (22,7)	7 (20)	5 (13,2)	0,577
<i>Mortalidade 90 dias</i>	3 (60)	27 (29,7)	74 (29,2)	11 (31,4)	12 (32,4)	0,673

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. a: nível de significância(p) impossível de estimar por recurso ao χ^2 ou ao teste exato de Fisher. AIQ: Amplitude interquartil; Md: mediana.

Vilaça et al. encontraram uma prevalência de 33% de DM em doentes internados com PAC nos anos de 2008 e 2009⁴. As diferenças encontradas poder-se-ão dever à significativa representatividade da população idosa nesta amostra, uma vez que se sabe que a prevalência da DM aumenta com a idade. O relatório anual do observatório nacional da diabetes descreve uma prevalência de 27,0% de DM nos portugueses entre os 60 e 79 anos⁶. De facto, os doentes incluídos nos referidos estudos eram mais jovens, com médias ou medianas de idade entre os 60 e os 75 anos.

Complicações, mortalidade e tempo de internamento

Ocorrem complicações em cerca de 25% dos doentes internados com PAC¹⁴. McAlister et al. avaliaram as complicações intra-hospitalares, tendo-as documentado em 23% dos doentes estudados¹⁵. As complicações hospitalares avaliadas foram semelhantes às consideradas neste estudo, apenas não incluindo as complicações pulmonares, o que pode justificar a maior prevalência de complicações na amostra em estudo (35,2%).

Neste trabalho, também se encontrou uma taxa de mortalidade superior à descrita na literatura. Carvalho et al., num estudo realizado no mesmo hospital, encontraram uma taxa de mortalidade no internamento de 8,1% e em doentes idosos de 12,7%³. McAlister et al. descreveram uma taxa de mortalidade de 9% no internamento¹⁵. Relativamente à mortalidade aos 30 e 90 dias, Lepper et al. encontraram uma taxa de mortalidade aos 30 dias de 4,7% e de 7,5% aos 90, já Kornum et al. descreveram uma taxa de mortalidade de 15,5% aos 30 dias e de 22,2% aos 90, dados mais próximos dos encontrados^{1,9}.

A duração do internamento dos doentes estudados (mediana 9 dias) foi também mais elevada do que a descrita na maioria dos estudos. No estudo de McAlister et al., a mediana de dias de internamento foi de 6 e Godar et al., num estudo realizado nos EUA que envolveu 969 adultos hospitalizados com PAC durante 15 anos, descreveram uma mediana de 4 dias de internamento^{11,15}.

O facto de existirem mais complicações, maiores taxas de mortalidade e mais dias de internamento poder-se-á explicar pelas características demográficas e clínicas dos doentes incluídos. De facto, 83,1% da amostra em análise apresentava idade superior a 65 anos e mais de metade superior 80 anos. Oitenta e dois por cento dos doentes incluídos tinham comorbilidades e cerca de 32% pontuavam 3-4 no CRB-65. Outro aspeto importante é a época de estudo ter sido restringida ao período entre outubro e março, meses mais frios e com maior mortalidade associada^{16,17}. De destacar, ainda, a interrelação entre estas variáveis. Se existem mais complicações é de esperar que este facto influencie também o tempo de internamento.

Diabetes mellitus

No presente estudo não se verificou associação entre DM e aumento da mortalidade à semelhança do que havia já sido descrito em estudos prévios^{11,15}. Porém, existem outros trabalhos, alguns de grandes dimensões, que descreveram esta associação^{1,9,10}.

Mais uma vez, a idade avançada da amostra e as condições comórbidas concomitantes podem condicionar os resultados obtidos, já que por si só estes doentes têm maior probabilidade de morrer, independentemente da presença de DM. Por outro lado,

neste estudo não foi incluída informação acerca da vacinação (pneumocócica e influenza) destes doentes, condição associada a diminuição do risco de pneumonia e da gravidade da mesma^{18,19}. Sabendo que a DM constitui indicação para estas vacinações, poderá residir aqui uma justificação para ausência de maior mortalidade em doentes com diabetes no presente estudo. Além do referido, uma vigilância mais rigorosa nestes doentes de risco pode contribuir para diminuir a taxa de mortalidade relacionada com a pneumonia¹.

Ao contrário do que se verificou neste estudo, em que houve uma associação entre diabetes e complicações, no trabalho de Kornun et al. a DM não foi preditora de complicações pulmonares ou bacteriemia e no de McAlister et al. não houve associação com complicações intra-hospitalares^{1,15}. Para controlar as possíveis variáveis de confundimento e avaliar a relação causa-efeito, construiu-se um modelo de regressão logística onde a DM se revelou uma preditora independente de complicações.

Os doentes com diabetes apresentaram prolongamento do tempo de internamento. Comparando com os dados do relatório anual do observatório nacional de diabetes, verifica-se que na população portuguesa a duração média do internamento de indivíduos com diabetes em doenças do aparelho respiratório é de 10,3 dias, valor ainda superior ao encontrado neste estudo (9 dias). A população em geral tem um internamento por doença do aparelho respiratório de 7,5 dias⁶.

Controlo glicémico

Relativamente ao controlo glicémico em doentes com diabetes, neste estudo a mediana da HbA1c foi 6,8%. No relatório anual do observatório nacional de diabetes a HbA1c média nos doentes seguidos nos cuidados de saúde primários é, também, de 6,8%⁶. Esse mesmo relatório indica que 49,1% dos indivíduos com diabetes em Portugal possuem HbA1c < 6,5% e 21,8% têm HbA1c > 8%⁶. Estabelecendo a análise comparativa com o presente trabalho, neste 52,4% dos doentes apresentaram HbA1c < 7% e 25% HbA1c > 7,8%. Por conseguinte, os resultados obtidos situam-se dentro do esperado.

Kornun JB et al., num estudo publicado em 2008, descrevem que o mau controlo glicémico nos doentes com diabetes se associa a maior risco de hospitalização por pneumonia¹². Da mesma forma que aumenta o risco de hospitalização, pensou-se que o mau controlo glicémico poderia condicionar a evolução no internamento destes doentes, porém, a maioria dos doentes incluídos e com HbA1c doseada apresentava um bom controlo glicémico e não foi encontrada relação com o desenvolvimento de complicações, assim como com mortalidade e prolongamento do tempo de internamento. Contudo, apenas 63 doentes tinham HbA1c doseada, havendo a hipótese da pequena dimensão da amostra condicionar os resultados obtidos.

Glicemia na admissão

Este estudo não demonstrou associação entre níveis glicémicos e mortalidade. Outros haviam já descrito tal associação. Lepper et al., em 2012, demonstraram associação entre hiperglicemia e mortalidade, mas não controlaram para variáveis de confundimento; Kornun et al., em 2007, encontraram associação entre hiperglicemia e mortalidade, mas em doentes sem diabetes^{1,9}.

Um aspeto que deve ser considerado é a possibilidade de tratamento hipoglicemiante prévio ao doseamento de glicose no serviço de urgência. É um dado não incluído neste estudo e de difícil avaliação por falta de registo. A outra hipótese que deve ser ponderada é a possibilidade desta ser uma amostra pequena para demonstrar associação.

No que concerne à relação entre glicose e complicações, apesar de não ter sido significativa, verificou-se que existia uma

tendência para o desenvolvimento de mais complicações, para valores mais elevados de glicose na admissão. Estudos prévios relacionaram relação entre complicações e hiperglicemia/hipoglicemia na admissão^{1,15,20}. Relativamente à hipoglicemia, como já referido, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa, dado que apenas 5 doentes tinham glicose < 70 mg/dL.

À semelhança do que se obteve, o estudo realizado no Canadá que envolveu 2.471 doentes demonstrou um prolongamento do tempo de internamento para valores mais elevados de glicose na admissão¹⁵. Por outro lado, Godar et al. (EUA, 969 doentes) descreveram prolongamento do internamento para glicose < 90 mg/dL e > 140 mg/dL¹¹.

Limitações do estudo

Este trabalho, incluindo uma amostra de 440 doentes internados com PAC num hospital central, permitiu conhecer melhor a realidade dos nossos doentes, identificando uma relação entre a presença de DM e complicações de PAC. Possibilita, assim, uma melhoria dos cuidados futuramente prestados. Por outro lado, o recurso a chamadas telefónicas para avaliar a mortalidade após a alta hospitalar foi fundamental para a obtenção de informação relativa à sobrevida dos doentes.

Todavia, também apresenta algumas limitações. Tratando-se dum estudo em doentes internados num único hospital, os seus resultados não podem ser generalizados. O facto de não se ter encontrado uma associação entre níveis de HbA1c e mortalidade, complicações e duração do internamento, poder-se-á dever ao número limitado de doentes com HbA1c disponível. Também a possibilidade de vacinação (pneumocócica e influenza) e antibioterapia prévia ao internamento poderão ser fatores potencialmente confundidores.

Em conclusão, observou-se que em doentes admitidos com PAC a DM associa-se a pior prognóstico, condicionando mais complicações e mais tempo de internamento. A diabetes revelou-se mesmo um fator preditor individual de complicações em doentes internados com PAC. A hiperglicemia na admissão associou-se a prolongamento do tempo de internamento e a tendência para mais complicações no internamento. Os autores destacam, assim, a importância da identificação dos doentes com diabetes como doentes de risco, com maior probabilidade de complicações, de forma a se intensificarem os cuidados com o intuito final de reduzir os resultados adversos nesta subpopulação. Por outro lado, em doentes sem o diagnóstico conhecido de diabetes, destaca-se a importância e necessidade de monitorização dos níveis de glicose na admissão, uma vez que a hiperglicemia se associa a mais tempo de internamento, e também porque poderá identificar indivíduos com diabetes não diagnosticada previamente e portanto com um pior prognóstico associado. São necessários mais estudos na nossa população, de forma a avaliar a consistência dos resultados aqui apresentados e a investigar outras relações, nomeadamente relativas à mortalidade.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos

mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes. *Diabetes Care*. 2007;30:2251–7.
- Mandell LA, Wunderink R. Pneumonia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: The McGraw-Hill; 2012. p. 2130–41.
- Carvalho A, Brandão AP, Pimentel T, Ferreira MS. Pneumonias da comunidade experiência de um serviço de medicina interna. *Med Int*. 2000;7:75–81.
- Vilaça C, Fidalgo C, Leite A, Oliveira N. Pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia severity index 20 (PSI-20): estudo retrospectivo dos doentes internados num serviço de Medicina Interna, entre 2007 e 2008. *Med Int*. 2014;21(2):53–60, 7.
- Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: The McGraw-Hill; 2012. p. 2968–3003.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia: Diabetes: Factos e Números 2014 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, 2014 [consultado 20 Nov 2014.] Disponível em: URL: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-2014.aspx>
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829–41.
- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):510–3.
- Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3397.
- Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3233–9.
- Godar DA, Kumar DR, Schmelzer KM, Talsness SR, Liang H, Schmelzer JR, et al. The impact of serum glucose on clinical outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *WJM*. 2011;110(1):14–20.
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1541–5.
- Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93–101.
- Limper AH. Overview of Pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 587–95.
- McAlister F, Majumdar S, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810–5.
- Instituto Nacional de Estatística: Boletim Mensal de Estatística - junho de 2014 [consultado 20 Nov 2014.] Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub.boui=218579892&PUBLICACOESmodo=2
- Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, Baccini M, Forsberg B, Bisanti L, et al. Effects of cold weather on mortality: Results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1397–408.
- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1093–101.
- Spaude KA, Abrutyn E, Kirchner C, Kim A, Daley J, Fisman DN. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007;167(1):53–9.
- Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Admission hypoglycaemia is associated with adverse outcome in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;34(4):932–9.

CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA 2016

67^a REUNIÃO ANUAL DA SPEDM

28 A 30 DE JANEIRO DE 2016

Hotel Vila Galé / COIMBRA



SPEDM

SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO

www.spedm.org



EVENTOS 2015



SPEDM
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA
DIABETES E METABOLISMO

www.spedm.org

INTERNACIONAIS

18 a 23 Outubro	15th International Thyroid Congress (ITC hosted by the American Thyroid Association)	Orlando, Florida http://www.thyroid.org/
14 a 18 Setembro	51st EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Stockholm, Sweden http://www.easd.org/
2 a 4 Novembro	Society for Endocrinology BES 2015	Edinburgh, UK http://www.endocrinology.org
30 Novembro a 4 Dezembro	World Diabetes Congress	Vancouver http://www.idf.org/worlddiabetescongress
17 a 19 Fevereiro 2016	ESE BASIC SCIENCE COURSE "Endocrine and Neuroendocrine Cancer, Beyond Structural Genetic Alterations of Oncogenes and Tumour Suppressor Genes"	http://www.es-hormones.org/education/basicscience.aspx e www.spedm.org

NACIONAIS

26 Setembro	Reunião do Grupo de Estudo de Endocrinologia, Diabetes e Gravidez	Coimbra www.spedm.org
10 Outubro	Reunião de Outono do Grupo Estudo da Hipófise	Zona centro, local a definir www.spedm.org
16 a 17 Outubro	Jornadas de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta	Costa da Caparica jornadas_hgo@cognicao.pt
17 e 31 Outubro 14 e 28 Novembro	CURSO DE NUTRIÇÃO da SPEDM	Porto. Hotel Bessa www.spedm.org
20 a 23 Outubro	XIV Congresso de Endocrinologia e Nutrição dos Açores / XV Jornadas de Diabetologia	Ponta Delgada, São Miguel, Açores congressos@endodiabnut.org
22 a 24 Outubro	VI Jornadas de Diabetes do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga e Associação Diabético Feira	Centro Multimeios de Espinho Hospital Santo António, Porto
31 Outubro	Reunião de Outono do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus	Hotel Monte Palace Vila Real, Leiria www.acropole.pt ou paulanora@acropole.pt
5 a 7 Novembro	19ª Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra, Cursos Práticos de Insulinoterapia na Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2, Curso de Diabetes para Enfermeiros e o XIII Simpósio de Endocrinologia e Diabetes na Gravidez	Hotel Vila Galé, Coimbra www.acropole.pt ou joanasousa@acropole.pt
7 Novembro	9º Forum Nacional da Diabetes	Centro de congressos do Estoril www.forum-diabetes.net/
5 Dezembro	Reunião de Outono do Grupo de Estudo da Tiroide, "Inflamação e tiroide"	Porto www.spedm.org



Artigo original

Auditoria clínica ao tratamento da *Diabetes mellitus* num serviço de Medicina Interna – O internamento como janela de oportunidade



Sara Vieira Silva^{a,*}, Inês Ferreira^a, Ana Rita Cruz^b, Miguel Ricardo^a, Claudia Pereira^a, Rute Alves^a e João Araújo Correia^c

^a Interno Complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^b Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^c Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna, Diretor do Serviço de Medicina, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de julho de 2014

Aceite a 24 de fevereiro de 2015

On-line a 17 de abril de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus
Internamento
Medicina Interna

R E S U M O

Introdução: Anualmente ocorrem em Portugal cerca de 100000 internamentos com a Diabetes mellitus (DM) como diagnóstico principal ou secundário, a maioria deles em enfermarias de Medicina Interna (MI). O presente estudo pretende avaliar a abordagem dos diabéticos em internamento de MI e auditar a qualidade assistencial relativamente a esta doença.

Materiais e métodos: Análise retrospectiva dos episódios de internamento no serviço de MI com diagnóstico de DM num período de 6 meses. Recolha de dados por consulta do processo clínico eletrónico.

Resultados e Discussão: Consideraram-se 1099 episódios, 42,8% com a DM como o diagnóstico principal ou secundário, 21,9% tinham HbA1C>8% e 63,0% eram diabéticos há mais de 5 anos, com múltiplas complicações crónicas nos órgãos-alvo. A procura registada de complicações de órgão-alvo foi excelente nos casos da Nefropatia (95,8%), Cardiopatia isquémica (96,0%) e Doença cerebrovascular (95,6%), insatisfatória nas restantes. O internamento revelou-se como oportunidade de alteração de terapêutica em 61,9% dos casos, sendo os inibidores da DPP4 (34,2%) e a insulina (24,5%) os fármacos com maior taxa de introdução de novo e as sulfonilureias as que mais foram suspensas (53,6%). À data de alta, a taxa de insulinização desta população foi de 35,9%.

Conclusões: Os dados apresentados refletem uma atitude interventiva nos doentes diabéticos internados, principalmente na área da terapêutica. Há ainda défice do registo clínico na procura de complicações crónicas graves da doença. Este trabalho torna evidente a importância do tratamento global da Diabetes num serviço de Medicina Interna.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical audit on the treatment of Diabetes Mellitus in an Internal Medicine service - hospitalization as window of opportunity

A B S T R A C T

Introduction: About 100,000 hospitalizations occur every year in Portugal related to diabetes mellitus (DM) as a primary or secondary diagnosis, most of them in internal medicine services (IM). This study intended to assess the approach of DM in IM hospitalization and audit the quality of care for this disease.

Keywords:

Diabetes Mellitus
Hospitalization
Internal Medicine

* Autor para correspondência: Rua D. Manuel II, n.º 278, 1 (esquerdo, 4050-343 Porto. Tel.: +351 963102086.

Correios eletrónicos: nevesp@gmail.com (S. Vieira Silva), inescmhferreira@gmail.com (I. Ferreira), ritalv.cruz@gmail.com (A.R. Cruz), miguelbentorricardo@gmail.com (M. Ricardo), laupereira85@gmail.com (C. Pereira), ruteifalves@gmail.com (R. Alves), joaoacorr@gmail.com (J. Araújo Correia).

Methods: Retrospective analysis of patients hospitalized in the IM service with a diagnosis of DM within a period of 6 months. Data collection by consulting the electronic medical record.

Results and Discussion: 1099 episodes were considered, 42.8% with DM as the primary or secondary diagnosis, 21.9% had HbA1c > 8% and 63.0% had DM for more than five years, with multiple chronic complications in target organs. Registered screening for chronic complications was excellent in cases of nephropathy (95.8%), ischemic heart disease (96.0%) and cerebrovascular disease (95.6%), poor in others. The hospitalization resulted as an opportunity for therapeutic change in 61.9% of cases. DPP4 inhibitors (34.2%) and insulin (24.5%) were the more frequently introduced drug classes and sulfonylureas the most frequently suspended (53.6%). At discharge, insulinization rate was 35.9%.

Conclusions: The present data reflects an interventionist attitude in hospitalized diabetic patients, especially in the area of pharmacologic therapy. Yet, there is still a clinical gap regarding the screening of serious chronic complications. This work clearly shows the importance of global treatment of DM in IM services.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A *Diabetes mellitus* (DM) é um dos principais problemas de saúde pública em nível mundial, não só pela sua alta prevalência e incidência, mas também pelo seu impacto econômico, pelas suas complicações e pela mortalidade que provoca anualmente.^{1,2}

Na última década assistimos a um incremento substancial da prevalência da DM tipo 2. Em 2013 a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontava para 382 milhões de pessoas com DM. A menos que sejam tomadas medidas preventivas, estima-se que esse número possa aumentar para 592 milhões de pessoas em todo o mundo em 2035. Não menos preocupante é o fato de apenas cerca de metade dessas pessoas saberem que têm a doença¹ e cerca de metade dos doentes com DM tipo 2 terem complicações à data do diagnóstico². Um dos fatores demográficos com maior impacto na prevalência da DM em nível mundial parece ser o aumento da proporção de pessoas com idade superior a 65 anos.^{1,4}

Portugal posiciona-se entre os países da Europa com maior prevalência de DM, com tendência a aumentar nos próximos anos. Em 2012, a prevalência de DM foi estimada em 12,9%² da população portuguesa, dos quais 43,3% por diagnosticar.

Os doentes diabéticos apresentam maior risco de internamento, considerando a DM quer como diagnóstico principal ou secundário. Ainda, essa doença associa-se a piores indicadores clínicos,³⁻⁵ como o aumento do tempo de internamento, o risco de complicações, a necessidade de escalada de cuidados, a perda de autonomia e a maior mortalidade.

A nível nacional ocorrem cerca de 100.000 internamentos/ano² com a DM como diagnóstico principal ou secundário, a maioria deles em enfermarias de medicina interna (MI). Apesar das limitações inerentes ao internamento, habitualmente atribuído a outras causas, este pode constituir uma oportunidade para intervenção nos doentes diabéticos.

O presente estudo pretende avaliar a abordagem dos diabéticos em internamento de MI e, considerando a sua natureza complexa e multissistêmica, auditar a qualidade assistencial do serviço relativamente a essa doença.

Material e métodos

Análise retrospectiva dos episódios de internamento do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Porto com diagnóstico principal ou secundário de DM (ICD-9 CM 250), de 1 de julho a 31 de dezembro de 2012 (o total de doentes internados nesse período foi de 1.099).

A recolha dos dados foi efetuada por consulta dos registos no processo clínico eletrónico. Com esses diagnósticos foram revisados 470 episódios (42,8% de todos os episódios de internamento do SM nesse mesmo período), dos quais foram excluídos 16. Critérios

de exclusão: internamento de duração inferior a 48 horas, admissão para cuidados de fim de vida ou realização de procedimentos eletivos.

Para cada episódio foram recolhidos: dados demográficos, presença de outros fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, excesso ponderal e hiperuricemia), diagnóstico principal de internamento e orientação à data de alta. Relativamente à DM: valor de hemoglobina glicada (HbA1c) do último trimestre (incluindo o período de internamento), complicações micro e macrovasculares identificadas, descompensações agudas no internamento (hipoglicemia, hiperglicemias de difícil controle, síndrome hiperosmolar hiperglicêmica e cetoacidose diabética). No que respeita à abordagem terapêutica: registo de recomendações dietéticas, terapia farmacológica específica da DM e dirigida à prevenção da doença cardiovascular, identificando alterações na prescrição.

A análise estatística foi efetuada com o *software* SPSS® v21 para Windows®.

Resultados

Caraterização demográfica e dados gerais do internamento

A amostra em estudo é composta por 454 episódios, 52,8% do gênero feminino, com média de 75 anos (desvio-padrão 11,5). Apresentavam algum grau de dependência nas atividades de vida diária 57% (n = 259). Desses, 35,9% (n = 93) eram totalmente dependentes.

A demora média de internamento foi de nove dias e a taxa de reinternamento aos 30 dias de 14% (tabela 1). No momento da alta, 66,5% (n = 272) foram referenciados a alguma consulta externa (CE) de âmbito hospitalar (fig. 1).

A mortalidade hospitalar foi de 9,9% (n = 45). A sépsis foi a etiologia predominante (notadamente a sépsis grave).

Motivo de admissão

A infecção foi o motivo de internamento em 44,9% da amostra (n = 204), majoritariamente respiratória (52,9%, n = 108) e urinária (18,6%, n = 38). A insuficiência cardíaca descompensada foi a segunda causa mais prevalente de internamento e representou

Tabela 1
Indicadores de qualidade do internamento

Indicadores de qualidade	Doentes com DM	Todos os doentes
Demora média	9,4	9,9
Reinternamento aos 30 dias (%)	14,0	13,9
Mortalidade (%)	9,6	9,7

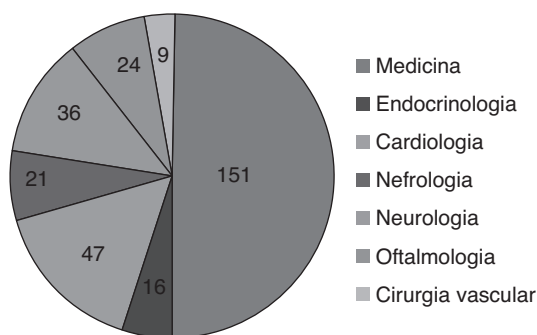


Figura 1. Orientação para consulta externa hospitalar.

19,2% dos casos ($n = 87$). A DM descompensada foi motivo de admissão em 3,3% ($n = 15$).

A Diabetes mellitus e as complicações agudas no internamento

Em 63% ($n = 286$) dos casos o tempo desde o diagnóstico de DM era igual ou superior a cinco anos (fig. 2). Já em 27,3% dos episódios não foi possível apurar a data de diagnóstico ($n = 124$). A DM foi diagnóstico inaugural em cinco episódios de internamento.

O valor de hemoglobina glicada (HbA1c) estava disponível em 84,4% dos episódios ($n = 383$); 35% apresentavam HbA1c inferior a 6,5% ($n = 134$), 43,1% entre 6,5 e 8% ($n = 165$) e 21,9% HbA1c superior a 8% ($n = 84$).

Ocorreram descompensações agudas em 26,2% dos episódios ($n = 119$): hiperglicemias em 84% ($n = 100$) (13 casos de síndrome hiperosmolar hiperglicêmica [SHH], uma cetoacidose diabética [CAD] e 86 casos de hiperglicemia de difícil controle sem critérios de SHH ou CAD). Como fatores precipitantes majoritariamente identificados: infecção ($n = 60$), corticoterapia sistêmica ($n = 12$) e doentes em ajuste terapêutico ($n = 9$). Os restantes casos de descompensação aguda (16%, $n = 19$) referem-se a hipoglicemias sintomáticas. Fatores precipitantes identificados dessas: desadequação da terapêutica instituída previamente ao internamento e/ou alteração das necessidades metabólicas face ao contexto agudo.

Complicações micro e macrovasculares

Em apenas 3,5% ($n = 16$) dos episódios estava registada de forma completa a caracterização das complicações de todos os órgãos-alvo.

Quanto à presença de complicações nos órgãos-alvo: cardiopatia isquêmica presente em 63,2% ($n = 287$); doença cerebrovascular em

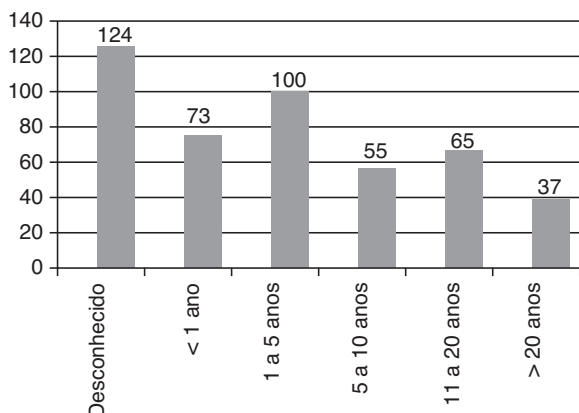


Figura 2. Tempo de diagnóstico de DM.

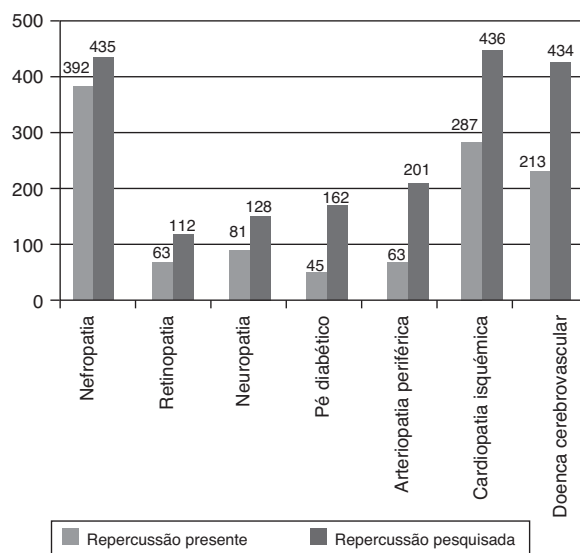


Figura 3. Complicações micro e macrovasculares.

46,9% ($n = 213$) e doença renal crônica estágio 3 da NKF ou superior em 44,1% ($n = 200$) (fig. 3).

Outros fatores de risco cardiovascular

Quanto à presença de outros fatores de risco cardiovasculares (FRCV): hipertensão arterial em 83,3% ($n = 378$), dislipidemia em 59% ($n = 268$), excesso ponderal em 41,2% ($n = 187$), tabagismo ativo ou passado em 23,6% ($n = 107$) e hiperuricemia em 11,7% ($n = 53$). Dos episódios, 75% apresentavam três ou mais FRCV (fig. 4).

Atitudes terapêuticas

Da análise dos episódios dos doentes não falecidos ($n = 409$), à data de alta foi revista a abordagem terapêutica em 61,9% ($n = 253$).

Em 45,7% ($n = 187$) dos episódios de internamento foi registrada recomendação de medidas dietéticas. Foi prescrita antiagregação em 263 (64,3%) episódios de internamento, dos quais 96,6% ($n = 254$) apresentavam dois ou mais FRCV e foi essa uma prescrição *de novo* em 12,1% ($n = 32$).

Relativamente ao atingimento macrovascular, foi prescrito antiagregante em: 77,2% ($n = 115$) dos episódios com registo de cardiopatia isquêmica ($n = 149$); 72,7% ($n = 48$) na arteriopatia periférica ($n = 66$); 70,9% ($n = 151$) com doença cerebrovascular ($n = 213$). Por contraindicação formal, não foi instituída

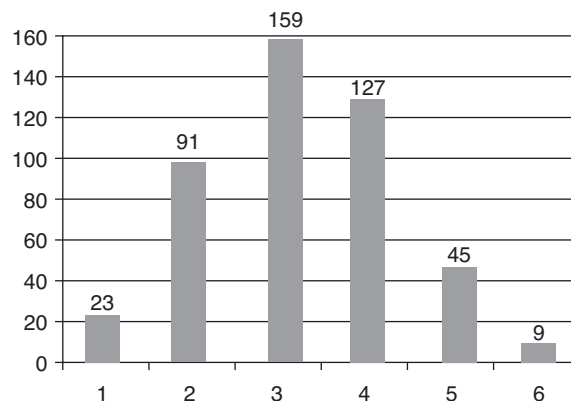


Figura 4. Número de fatores de risco cardiovascular.

Tabela 2
Abordagem terapêutica farmacológica à admissão e à alta

	Admissão	Prescrição		
		Suspensão	Alta introdução de novo	
<i>Antidiabéticos</i>				
Metformina	46,9% (n = 192)	42,2% (n = 175)	31,3% (n = 60)	24,5% (n = 43)
Sulfonilureia	20,5% (n = 84)	9% (n = 37)	53,6% (n = 45)	8,1% (n = 3)
Acarbose	2,9% (n = 12)	0,7% (n = 3)	66,7% (n = 8)	-
Glitazona	4,6% (n = 19)	3,2% (n = 13)	47,4% (n = 9)	15,4% (n = 2)
Inibidor DPP4	28,4% (n = 116)	29,3% (n = 120)	31,2% (n = 37)	34,2% (n = 41)
Insulina	28,6% (n = 117)	35,9% (n = 147)	8,5% (n = 10)	27,2% (n = 40)
<i>Outros fármacos</i>				
iECA	42,1% (n = 172)	35,5% (n = 145)	36,6% (n = 63)	24,8% (n = 36)
ARA II	18,1% (n = 74)	11,5% (n = 47)	47,3% (n = 35)	17% (n = 8)
Estatina	46,5% (n = 190)	42,1% (n = 172)	21,1% (n = 40)	12,8% (n = 22)

iECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA II, antagonista do receptor de angiotensina; DPP4, inibidor da dipeptidil peptidase 4.

antiagregação em 4,5% (n = 3) dos episódios com registo de arteriopatia periférica e 1,9% dos com registo de doença cerebrovascular (n = 4).

Dos antidiabéticos, a metformina foi o fármaco mais prescrito à data de alta (42,8% dos episódios), seguida da insulina (35,9%) e dos inibidores da DPP4 (29,3%). Os inibidores da DPP4 apresentaram a maior taxa de introdução de novo (em 34,2% dos casos) (tabela 2).

A classe farmacológica mais frequentemente descontinuada foi a das sulfonilureias (suspensa em 53,6% dos episódios). No momento da alta foi prescrita insulina em 35,9% (n = 147) dos episódios. Em 27,2% desses foi instituída de novo.

De 47 episódios com DRC estágio 4 ou 5 da NKF, 27 (57,4%) tiveram alta sob insulina, 23 já fariam previamente à admissão. Foi efetuada modificação na dose ou no tipo de insulina em 44,4% (n = 12). Dos 29,8% (n = 14) casos sob antidiabéticos orais (notadamente metformina e/ou sulfonilureia), esses foram suspensos em 57,1% (n = 8).

Dos 74 casos com microalbuminúria ou proteinúria foi prescrito iECA ou ARA II em 44,6% (n = 33). Em 268 episódios com dislipidemia foi prescrita estatina em 58,2% (n = 156).

Discussão

No período da análise efetuada contabilizaram-se 1.099 episódios de internamento no Serviço de Medicina. Desses, 470 (42,8%) tinham o diagnóstico de DM. Tão significativa prevalência apresenta-se como um indicador preocupante do seguimento dos nossos doentes diabéticos, dada a conhecida associação a piores indicadores clínicos do internamento nessa população. Apenas se compreende pela amostra ser essencialmente constituída por doentes idosos (idade média de 75 anos) e com múltiplas comorbidades, logo com elevado risco de internamento. Destaca-se que 57% (n = 259) da população analisada apresentavam algum grau de dependência, o que condicionou a abordagem diagnóstica e terapêutica desses doentes.

Segundo dados do Observatório Nacional da Diabetes² (OND), a demora média do internamento hospitalar (médico e cirúrgico) de um doente com DM (como diagnóstico principal ou secundário)

é de 10,5 dias. No nosso estudo, a demora média observada foi de 9,4 dias, ou seja, ligeiramente menor do que a supracitada, porém não diferiu significativamente do geral dos doentes internados no mesmo período em todo o Serviço de Medicina (9,9 dias). Paralelamente à taxa de reinternamento aos 30 dias do Serviço Medicina em geral e dos episódios analisados, também não difere de forma relevante (13,6% vs. 14%, respectivamente). Finalmente, quanto à mortalidade intra-hospitalar, o OND estima-a em 7,7%, no nosso estudo, na população geral em internamento de MI foi de 9,7% (n = 45), sobreponível à da amostra estudada de 9,9%. A semelhança verificada entre os diferentes indicadores gerais considerados poderá refletir que a complexidade/gravidade clínica geral dos doentes internados ao cuidado do nosso serviço não seja alterada significativamente pela coexistência de DM.

Majoritariamente a população diabética é admitida para gestão de complicações relativas às comorbidades, e não diretamente por descompensação aguda da DM^{7,8}, verificada em apenas 3,3% (n = 15) dos casos, número pouco expressivo, dado que esses doentes são majoritariamente admitidos no Serviço de Endocrinologia do nosso Centro Hospitalar.

O internamento constitui também uma oportunidade de diagnóstico *de novo*, como se observou em cinco casos. De fato, a American Diabetes Association prevê a pesquisa de HbA1c nos doentes sem diagnóstico e que se apresentem com hiperglicemias durante o internamento.⁶

A literatura existente apoia ainda que os doentes diabéticos com necessidade de internamento sejam os com pior controle metabólico e com intercorrências associadas^{7,8}. No presente estudo, o controle metabólico, estimado pela HbA1c, foi obtido na maioria dos episódios. Quase um quarto desses apresentou-se com valor acima do estipulado como razoável (HbA1c > 8). É de salientar que uma significativa parcela dos doentes considerados pertence a uma faixa etária avançada e apresenta comorbidades em que o alvo do controle metabólico é por isso menos estrito.⁸⁻¹⁰

Verificaram-se descompensações agudas da DM em 26,2% (n = 119) dos episódios, o que sublinha em parte a importância da monitoração metabólica no doente diabético internado. As hiperglicemias foram as mais frequentemente verificadas. Já as hipoglicemias, apenas se documentaram em 19 (4,2%) dos episódios, fato a realçar dado o seu valor de mau prognóstico.

Quanto às complicações micro e macrovasculares, foi possível apurar a sua avaliação completa em apenas 3,5% (n = 16) dos episódios. Esse número limitado de episódios revela uma insuficiente avaliação global do doente diabético internado, o que pode comprometer a sua melhor orientação. No doente diabético está preconizado o rastreio e seguimento das suas complicações e o respectivo intervalo de avaliação.⁶ Não é claro o papel do internamento para o fazer. No entanto, no contexto em que se fez este trabalho, reforça-se que o levantamento de dados se cingiu ao registrado e que muitos dos episódios considerados, pelos próprios objetivos do internamento (determinados pelas patologias associadas condicionadoras de prognóstico ou o grau avançado de dependência), não justificaram a sua avaliação. Pelo referido, a interpretação das complicações registradas foi limitada pelos dados disponíveis. Apenas se podem realçar as complicações microvasculares, com um número muito significativo de doentes com insuficiência renal crônica em estágio avançado (44,1% em estágio \geq 3NFK, n = 200), o que confere significativas implicações à terapêutica instituída, bem como à orientação subsequente desses doentes (em especial em fase pré-dialítica). Por seu lado, do atingimento macrovascular, a cardiopatia isquémica e a doença cerebrovascular foram amplamente pesquisadas, o que se compreende pelo impacto que têm na gestão em internamento dos doentes. Destaca-se a elevada prevalência dessas patologias (66% e 49%, respectivamente), que constituem as principais causas de mortalidade em Portugal¹¹. O risco vascular da população diabética

intensifica-se quando associado a outros fatores de risco cardiovascular, associação verificada amplamente no presente estudo. Em 2007 os dados do Eurotrial¹² indicaram que a prevalência da HTA em Portugal era de 42,1%. No entanto, na população com > 64 anos essa aumenta para > 70%, ainda assim inferior ao valor obtido na nossa população (mais idosa e diabética). Associadamente, quase metade da população do presente estudo tinha excesso ponderal.

O tratamento da DM engloba, como medida de primeira linha, a educação para a saúde – quer no que diz respeito à alimentação e ao exercício físico, quer em termos de ensino de técnicas de autovigilância, controle da doença e suas complicações¹³. O internamento é um momento de contato privilegiado com os cuidados de saúde e seus profissionais e motiva por vezes maior receptividade aos ensinamentos possíveis e às potenciais mudanças terapêuticas. Para além de toda a logística em torno das variadas e graves complicações da DM, o seu elevado custo para a saúde prende-se diretamente aos fármacos, às tiras-teste, às consultas externas de cuidados de saúde primários e hospitalares, aos cuidados de enfermagem e, mais significativamente, aos custos do internamento. De fato, em 2013 esses representaram 454,8 milhões de euros² e constituíram a parcela mais elevada da despesa associada à DM. Apesar da sua onerosidade e das limitações inerentes à complexidade dos internamentos num serviço de MI, esses constituem ainda assim mais uma oportunidade de aferir o status da doença e investir em medidas custo-efetivas que melhorem a qualidade de vida dos doentes e o controle da DM. No presente estudo a antiagregação foi adequadamente instituída, mantida ou suspensa na maioria dos casos e ficou por determinar o motivo pelo qual em 37 episódios, ausente contra-indicação formal, essa não foi instituída. Admitimos que dado o atingimento marcado do estado geral e elevado grau de dependência dos doentes, essa não representasse benefício efetivo. O internamento constituiu também uma oportunidade de revisão da estratégia terapêutica, refletida na alteração frequente da prescrição de ADO ou no início de insulino-terapia. Apesar de nem sempre serem acessíveis os motivos dessa alteração, que permitam avaliar a escolha adotada, os mais frequentemente verificados foram o mau controle metabólico, a presença de disfunção renal e a história ou risco de hipoglicemias. No que diz respeito ao tipo de ADO, a tendência para a metformina e os inibidores da DPP-4 em detrimento das sulfonilureias vai de encontro ao perfil de segurança e aos objetivos de tratamento pretendidos na população idosa e com múltiplas comorbidades². De fato, estudos comparativos, o mais recente de Mariko Oishi,¹⁴ que considerou o período de 2002 a 2011, confirma a tendência de uma crescente prescrição das biguaninas (28,7 para 47,7%), uma significativa prescrição dos inibidores da DPP-4, apesar de classe farmacológica recentemente instituída (6,8% em monoterapia, 30,7% quando combinada), e uma diminuição da prescrição das sulfonilureias (37,7 para 12,5%). Essa tendência foi também considerada noutros contextos, como nos Estados Unidos da América¹⁵ e no Reino Unido.¹⁶ Surpreende ainda uma significativa taxa de prescrição de metformina à data de alta que atende à elevada prevalência de insuficiência renal. Essa apenas se compreende porque também foi elevada a sua taxa de suspensão, nos casos de insuficiência renal moderada a grave, e mantém-se como fármaco de eleição de muitos dos doentes sem insuficiência ou com insuficiência renal apenas ligeira.

A insulina foi prescrita em um terço dos episódios e superou mesmo o descrito noutras séries¹⁴⁻¹⁶ e *de novo* em 27,2% desses. Esses dados reforçam a importância do internamento em unidade multidisciplinar para iniciar ou rever uma terapêutica que exige ensino e vigilância para os quais nem sempre *ad initio* estão reunidas condições em ambulatório.

Como principais limitações do estudo há a salientar a sua natureza retrospectiva, a amostra selecionada dependente da

codificação pelo GDH e o fato de a colheita de dados ser restrita ao registo no processo clínico eletrônico.

Conclusões

Neste estudo, que englobou 1.099 episódios de internamento num serviço de MI, a DM foi o diagnóstico principal ou secundário em 42,7% dos casos. Desses, 21,9% (n = 84) tinham HbA1C > 8% e 63% (n = 286) eram diabéticos havia mais de cinco anos, com múltiplas complicações nos órgãos-alvo (cardiopatias isquêmicas em 63,2% (n = 287), doença cerebrovascular em 46,9% (n = 213) e doença renal crônica em estágio avançado em 44,1% (n = 200).

A procura registada de complicações de órgão-alvo foi excelente nos casos da nefropatia (95,8%, n = 435), cardiopatias isquêmicas (96%, n = 436) e doença cerebrovascular (95,6%, n = 434). Foi insatisfatória para a retinopatia (24,7%, n = 112), neuropatia periférica (28,2%, n = 128), arteriopatia periférica (44,3%, n = 201) e pé diabético (35,7%, n = 35,7).

A DM é apenas dos FRCV presente nos doentes internados no serviço de MI, pois 3/4 desses apresentaram-se com pelo menos três FRCV.

O internamento revelou-se como oportunidade de alteração de terapêutica em 55,7% dos casos. Os inibidores da DPP4 e a insulina foram os fármacos com maior taxa de introdução de novo (34,2% e 27,2%) e as sulfonilureias as que mais foram suspensas (53,6%). À data de alta, a taxa de insulinização dessa população foi de 35,9%.

Os dados apresentados, apesar de refletirem uma indesejável elevada prevalência de doentes diabéticos internados, refletem também uma atitude interventiva no internamento desses doentes, principalmente na área da terapêutica. Há ainda défice do registo clínico na procura de complicações graves da doença (retinopatia, neuropatia, arteriopatia periférica e pé diabético). Este trabalho torna evidente a importância do tratamento global da DM num serviço de MI e salienta, contudo, que a gestão desses doentes e suas complicações deve ocorrer preferencialmente no contexto do ambulatório, numa articulação concertada entre as especialidades, notadamente de Medicina Geral e Familiar, Endocrinologia e Medicina Interna, como modo de garantir uma maior qualidade de cuidados prestados com um custo-efetividade melhor do que o alcançado em internamento.

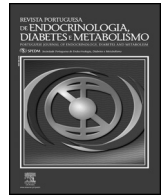
Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Gardete Correia L, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP. Diabetes. Fatos e números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2013.
3. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004;27:553–91.
4. Umptierre GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients in undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–82.
5. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22:77–81.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes care*, volume 36, supplement 1, January 2013.
7. American Diabetes Association. Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1992. Alexandria: American Diabetes Association; 1993.
8. Jacobs J, Sena M, Fox N. The cost of hospitalization for the late complications of diabetes in the United States. *Diabetic Med*. 1991;8:S23–9.
9. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2342.
10. Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86 Suppl 1:S35.

11. PORDATA: [http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+poralgumascausasdemorte\(percentagem\)-758](http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+poralgumascausasdemorte(percentagem)-758): Fontes/Entidades: INE–DGS/MS, INE, PORDATA, Última actualização: 2014-05-08.
12. Espiga de Macedo M, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalência, conhecimento, tratamento e controle da hipertensão em Portugal. Estudo Pap Rev Port Cardiol. 2007;26(1):21–39.
13. Powell CK, Hill EG, Clancy DE. The relationship between health literacy and diabetes knowledge and readiness to take health actions. Diabet Educ. 2007;33:144–51.
14. Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002–2011 in Japan. J Diabetes Invest. 2014;5:581–7.
15. Alexander CG, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National Trends in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, 1994–2007. Arch Intern Med Oct 27. 2008;168(19):2088–94.
16. Filion KB, Joseph L, Boivin JF, Suissa S, Brophy JM. Trends in the prescription of anti-diabetic medications in the United Kingdom: a population-based analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Oct;18(10):973–6.



Artigo original

A importância do peso na gravidez: antes, durante e depois



Maria Moreira^{a,*}, Francisco Pinto da Costa^a, Rita Ferreira^a e Margarida Ferreira da Silva^b

^a Medicina Geral e Familiar, USF das Ondas, ACeS Grande Porto IV, Póvoa de Varzim, Portugal

^b Medicina Geral e Familiar, USF Eça de Queirós, ACeS Grande Porto IV, Póvoa de Varzim, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 1 de julho de 2014

Aceite a 24 de novembro de 2014

On-line a 11 de abril de 2015

Palavras-chave:

Gravidez

Aumento de peso

Retenção de peso pós-parto

R E S U M O

Objetivo: Para mulheres em idade fértil, a gravidez é um potencial fator de risco para o desenvolvimento de obesidade.

O objetivo deste trabalho foi estudar a associação entre o ganho de peso gestacional e a retenção de peso 6-12 meses após o parto.

Tipo de estudo: Estudo de coorte retrospectivo.

Local: USF das Ondas.

População: Mulheres grávidas em 2010 ou 2011.

Métodos: Foram incluídas mulheres, com início de gravidez em 2010 ou 2011, com compromisso de vigilância na USF das Ondas, e parto decorrido até 15 de Agosto de 2012. Foram excluídas mulheres com gravidez gemelar, aquelas sem registos ou em que não foi possível estabelecer contacto telefónico.

Os dados foram obtidos através do registo no SAM[®] e por via telefónica (peso no fim da gravidez e duração da amamentação). Para análise dos resultados foram consideradas 3 categorias: abaixo (1), de acordo com (2) e acima (3) das recomendações do *Institute of Medicine*. Análise estatística: SPSS[®] 20.0, considerando-se a significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídas 96 mulheres, com uma média de idades de 28,96 anos; 52,08% eram nulíparas e 96,88% afirmaram ter amamentado. Das participantes, 42,71% tinham excesso de peso/obesidade e 29,17% aumentaram de peso acima do recomendado para o seu IMC.

As mulheres inseridas na categoria 1 aumentaram em média 0,53 kg, na categoria 2 aumentaram 1,05 kg e na categoria 3 aumentaram cerca de 3,86 kg (diferença estatisticamente significativa para estas duas últimas categorias).

Conclusões: Verificou-se uma associação entre o aumento de peso acima do recomendado na gravidez e uma maior retenção de peso entre 6-12 meses após o parto.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The importance of weight in pregnancy: Before, during and after

A B S T R A C T

Aim: For women of reproductive age, pregnancy is a potential risk factor for obesity development.

Our aim was to study the association between gestational weight gain and post-partum weight retention 6 to 12 months after delivery.

Type of study: Retrospective cohort study.

Setting: Ondas Health Family Unit.

Population: Women pregnant in 2010 or 2011.

Methods: We included women who got pregnant in 2010 or 2011, with pregnancy followed at our Family Health Unit and whose delivery occurred until August 15th 2012. We excluded women with twin pregnancy, pregnant without clinical records or those who could not be contacted by telephone.

Keywords:

Pregnancy

Weight gain

Weight retention postpartum

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mmargmoreira@gmail.com (M. Moreira).

Data were obtained from SAM[®] software and by telephone (weight at the end of pregnancy and breastfeeding length). For the analysis of the results three categories were considered: below (1), according to (2) and above (3) the recommendations of the Institute of Medicine. Statistical analysis: SPSS[®] 20.0, considering $p < 0,05$ as a statistical significant value.

Results: 96 women were included, with a mean age of 28,96 years; 52,08% were nulliparous and 96,88% had breastfed. 42,71% of them were overweight or obese, and 29,17% gained weight above the recommended for their body mass index.

Women placed in category 1 gained on average 0,53 kg, those in category 2 gained 1,05 kg and those in category 3 gained about 3,86 kg (statistically significant difference between the latter two categories).

Conclusions: We observed an association between weight gain above recommendations in pregnancy and a higher weight retention 6 to 12 months after delivery.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O aumento de peso na gravidez é um processo único e biologicamente complexo que suporta as funções de crescimento e desenvolvimento do feto. Fisiologicamente, é influenciado não só por mudanças na fisiologia e metabolismo da mãe, mas também da placenta e das necessidades do feto¹. No entanto, este aumento ponderal varia consideravelmente entre as mulheres e, para as mulheres em idade fértil, a gravidez pode mesmo representar um risco potencial para o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade, quer devido a fatores biológicos, quer comportamentais.²

Tendo em conta o impacto negativo da obesidade e a sua elevada prevalência em Portugal, bem como em toda a Europa, é crucial identificar e refletir sobre os fatores protetores e de risco para obesidade.³

A evidência existente sobre a magnitude e duração da retenção de peso pós-parto é limitada. Alguns estudos revelam que 80% do peso ganho durante a gravidez é perdido nas primeiras duas a 6 semanas após o parto. Fisiologicamente, a maioria dos componentes da gestação (peso do feto, placenta, líquido amniótico) é perdida logo nos primeiros dias. Até às 6 semanas após o parto é perdido o excesso de líquido retido sob a forma de edema.²

A retenção de peso pós-parto é bastante variável, mas tem sido associada a determinados fatores, nomeadamente idade, raça, altura da mulher, paridade, escolaridade, nível socioeconómico, peso pré-gestacional e ganho ponderal durante a gravidez, diretamente relacionado com o balanço energético positivo persistente.^{3–6} Muitos destes fatores também já foram demonstrados como determinantes do próprio aumento de peso na gravidez.^{1,4}

No sentido de reduzir as complicações relacionadas com o ganho de peso gestacional inadequado, o *Institute of Medicine* (IOM) publicou normas de orientação que foram revistas em 2009 (tabela 1).¹ Essas normas estabelecem o aumento de peso durante a gravidez para cada classe de índice de massa corporal (IMC), de acordo com o melhor interesse para a saúde da mãe e do feto. Estas normas podem ser aplicadas em países desenvolvidos em que estão disponíveis cuidados obstétricos adequados.

O ganho ponderal durante a gestação inferior ao recomendado tem sido associado a baixo peso do recém-nascido ao nascimento

(<2.500 g). Por outro lado, o ganho ponderal excessivo durante a gravidez está associado ao excesso de peso da mulher pós-parto e a um elevado risco de complicações durante a gravidez, tais como diabetes *mellitus* e doenças hipertensivas gestacionais, complicações durante e após o parto, macrossomia fetal, distocia de ombros, asfixia fetal, obesidade infantil, e, em última análise, contribui para o aumento do risco de mortalidade da criança e da mãe.^{2,4,5}

O objetivo deste trabalho foi estudar a associação entre o ganho de peso gestacional e a retenção de peso pós-parto, definida como o aumento de peso 6 a 12 meses após o parto, em relação com os grupos de IMC pré-gestacional.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, analítico, usando uma amostra de conveniência. Para tal, foi obtida, através do programa MIM@UF[®] (Módulo de informação e monitorização das unidades funcionais), uma listagem das utentes da Unidade de Saúde Familiar (USF) das Ondas com registo do código ICPC-2 (*International classification of primary care, 2nd edition*) W78 (“Gravidez”) em 2010 ou 2011, ou seja, de mulheres com início da gravidez nestes anos, e respetivas idades.

Foram definidos como critérios de inclusão para o estudo: mulheres com início da gravidez em 2010 ou 2011, com compromisso de vigilância na USF das Ondas e parto decorrido até 15 de agosto de 2012. Excluíram-se: mulheres com mais que uma gravidez no período considerado, com gravidez gemelar ou que resultaram em abortamento, aquelas sem registos (exceto para o risco de Goodwin, uma vez que se considerou que não seria imprescindível visto a maioria das grávidas seguidas nos cuidados de saúde primários serem de baixo risco) ou em que não foi possível estabelecer o contacto telefónico após quatro tentativas. Contudo, se após quatro tentativas falhadas fosse devolvida a chamada dentro do período de colheita de dados, a utente era incluída.

Entre 25 de fevereiro e 1 de março de 2013 foi consultado o processo individual no SAM[®] (sistema de apoio ao médico) de cada uma das utentes. Registaram-se os dados do programa de saúde materna guardado como “problema não ativo” no “processo clínico” do SAM[®]: de: peso habitual (antes da gravidez) em quilogramas (kg), altura em metros (m), presença ou não de hábitos tabágicos ou etílicos durante a gravidez, paridade (nulípara/multípara), tipo de parto (eutócico/instrumentado – fórceps ou ventosa/cesariana) e risco de Goodwin – um *score* que tem em conta a história reprodutiva e obstétrica da mulher, bem como a patologia associada, e cuja pontuação final permite classificar a gravidez em baixo, médio e alto risco.⁷ Através da consulta da ficha individual ou do programa de planeamento familiar ou do programa de rastreio oncológico do

Tabela 1
Normas de orientação do IOM

IMC pré-gestacional (kg/m ²)	Aumento de peso normal (kg)
< 18,5	12,5 – 18
18,5 – 24,9	11,5 – 16
25 – 29,9	7 – 11,5
≥ 30	5 – 9

Tabela 2
Caraterização da amostra

Variável	Valor
Idade (média ± DP), anos	28,96 ± 4,53
Peso habitual (média ± DP), kg	65,97 ± 11,36
IMC pré-gestacional	
Abaixo do peso (%)	0,00
Peso normal (%)	57,29
Excesso de peso (%)	33,33
Obesidade (%)	9,38
Aumento de peso na gravidez (média ± DP), kg	12,67 ± 5,48
Aumento de peso 6 - 12 meses (média ± DP), kg	1,71 ± 5,06
Amamentação (média ± DP), meses	5,81 ± 4,34
Presença de hábitos tabágicos (%)	19,79
Presença de hábitos etílicos (%)	14,58
Nulíparas (%)	52,08
Tipo de parto	
Eutócico (%)	61,46
Instrumentado (%)	6,25
Cesariana (%)	32,29
Risco de Goodwin (média ± DP)	
Desconhecido (%)	20,83

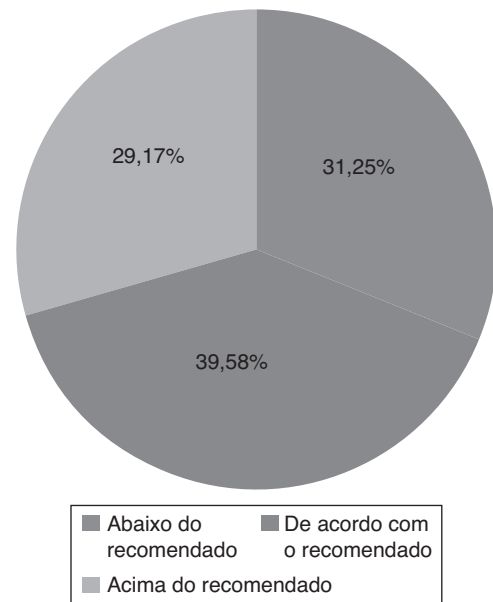


Figura 1. Distribuição das categorias por aumento de peso na gravidez.

SAM[®] foi obtido o peso da mulher 6 meses a 1 ano (inclusive) após o parto.

Posteriormente, estas utentes foram contactadas telefonicamente, através do contacto disponível no processo do utente do SAM[®], tendo-lhes sido inquirido, oralmente, se aceitariam participar no estudo e questionado: “quanto pesava no fim da gravidez (em kg)?” e “durante quanto tempo amamentou?”.

Inicialmente, todas as mulheres incluídas foram estratificadas de acordo com a classificação de IMC da Organização mundial de saúde: IMC < 18,5 Kg/m² – abaixo do peso; IMC 18,5 - 24,9 Kg/m² – peso normal; IMC 25,0 - 29,9 Kg/m² – excesso de peso; e IMC ≥ 30,0 Kg/m² – obesidade. De seguida, cada uma foi categorizada de acordo com o aumento de peso na gravidez (peso no fim da gravidez menos peso habitual) preconizado pelas *guidelines* do IOM para cada classe de IMC pré-gestacional: categoria 1 – aumento de peso abaixo do recomendado; categoria 2 – aumento de peso de acordo com o recomendado; categoria 3 – aumento de peso acima do recomendado. A retenção de peso 6 meses a 1 ano após o parto (diferença entre peso pós-parto 6 meses a 1 ano e peso habitual) foi usada como uma variável contínua.

Para a análise estatística foi usado o Microsoft Excel[®] 2010: para as variáveis quantitativas foram calculadas a média, máximo, mínimo e desvio-padrão (DP) e, para as qualitativas, as frequências absolutas e relativas. Recorreu-se ao SPSS[®] 20.0 para a análise inferencial, considerando-se um nível de significância estatística para $p < 0,05$. Usou-se o *t-test* para a comparação de médias.

Resultados

De um total de 108 mulheres selecionadas inicialmente, excluíram-se 12 (11,1%) por não cumprirem os critérios. Das incluídas (96) todas concordaram em participar.

Caraterização da amostra

A caraterização da amostra encontra-se sumarizada na tabela 2. Nas 96 mulheres incluídas, as idades variaram entre 21-39 anos, com uma média de idades de 28,96 anos. Relativamente à distribuição do IMC: 55 (57,29%) tinham peso normal, 32 (33,33%) excesso de peso e 9 (9,38%) obesidade; nenhuma apresentava IMC abaixo do normal.

Em média as utentes aumentaram 12,67 Kg (mínimo: 1,00 e máximo 32,00 Kg) durante a gravidez e retiveram 1,71 Kg após

Tabela 3
Diferenças na retenção de peso

Comparação	Diferença média	Intervalo confiança a 95%	P
Categoria 1 - Categoria 2	-0,52 ± 1,10	-2,57 a 1,54	0,62
Categoria 3 - Categoria 2	2,81 ± 1,39	0,20 a 5,59	0,048

o parto (mínimo: -18,00 e máximo 16,50 Kg). Confirmaram ter amamentado, 93 (96,88%) das participantes; as que o fizeram, mantiveram-no em média 5,81 meses (mínimo: 0,50 e máximo 18,00 meses). Relativamente aos hábitos, 19 (19,79%) fumaram e 14 (14,58%) tiveram consumos alcoólicos em alguma fase da gravidez. Do total de incluídas, 49 (52,08%) eram nulíparas; 59 (61,46%) tiveram partos eutócicos, 6 (6,25%) instrumentados e 31 (32,29%) cesarianas. Em 20 (20,83%) dos casos não se dispunha de informação acerca do risco de Goodwin durante a gravidez; naqueles em que este era conhecido, a média foi de 1,49.

Em relação ao aumento de peso na gravidez, 30 (31,25%) tiveram um aumento de peso abaixo do recomendado (categoria 1), 38 (39,58%) de acordo com o recomendado (categoria 2) e 28 (29,17%) acima do recomendado (categoria 3), de acordo com as normas do IOM (figura 1).

Retenção de peso 6 meses a 1 ano após o parto

Quando se comparou a retenção de peso 6 meses a 1 ano (média de 10,87 ± 1,83 meses) após o parto, verificou-se que, em média, as mulheres na categoria 1 (abaixo do recomendado) retiveram 0,53 ± 2,93 Kg, na categoria 2 (de acordo com o recomendado) aumentaram 1,05 ± 5,41 Kg e na categoria 3 (acima do recomendado) retiveram 3,86 ± 5,84 Kg. Utilizando-se o *t-test*, tendo como comparação a categoria 2, as diferenças foram estatisticamente significativas entre a categoria 2 e 3 ($p = 0,048$), sendo que a categoria 3 reteve mais 2,81 Kg em média que a 2 (tabela 3).

Discussão

No nosso estudo, foi observado um aumento de peso acima do recomendado em 29,17% das grávidas, o que foi substancialmente inferior ao verificado num estudo recente.⁸

Constatou-se que o aumento de peso acima do recomendado na gravidez se associou a uma maior retenção do mesmo, a uma média de 10,87 meses após o parto. A diferença na retenção de peso entre as mulheres que ganharam abaixo do recomendado e de acordo com o recomendado durante a gestação não foi estatisticamente significativa.

Um dos pontos fortes do nosso trabalho tem a ver com o período de tempo selecionado após o parto, uma vez que, segundo a revisão de Schmitt et al.², uma grande parte dos estudos nesta matéria debruça-se sobre os primeiros 6 meses.

Comparando os nossos resultados com uma metanálise de 2011⁹, nesta foi verificado que, aos 6 a 12 meses de pós-parto, as mulheres que aumentaram de peso abaixo do recomendado durante a gravidez retiveram em média menos 2,06 Kg que aquelas que aumentaram de acordo com o recomendado, enquanto no nosso trabalho a diferença (média de 0,52 Kg) não foi estatisticamente significativa. Já em relação às mulheres que aumentaram acima do recomendado, os resultados foram próximos, sendo que estas retiveram em média mais 2,45 Kg que as que aumentaram de peso de acordo com as recomendações, enquanto no nosso estudo a diferença foi de 2,81 Kg. Porém, a mesma metanálise, que estudou a relação ao longo do tempo, verificou que a diferença na retenção de peso a longo prazo entre as mulheres que aumentaram abaixo e de acordo com o recomendado tende a dissipar-se ao longo do tempo e, ao fim de 15 anos, já não é estatisticamente significativa. Por outro lado, a comparação entre as mulheres que aumentaram acima e de acordo com o recomendado mostrou que as diferenças se acentuam ao longo do tempo, evidenciando a importância do achado. Além disso, sabe-se que o aumento excessivo de peso e a retenção de peso entre gestações são fatores de risco de repetição em gestações subsequentes.¹⁰

O nosso estudo poderá ter contado com algumas limitações, nomeadamente: viés de seleção (ao ter-se usado uma amostra de conveniência), viés de informação (ao ter-se em conta os registos clínicos), viés de memória/falsa resposta, e ausência de ajustamentos para potenciais variáveis de confundimento.

Quanto ao viés de memória que poderá ter influenciado as respostas quanto ao peso no fim da gravidez e duração da amamentação, outros estudos utilizaram a mesma metodologia para aceder ao peso final da gestação,^{3,4} sendo que nos cuidados de saúde primários é difícil obterem-se os dados exatos deste parâmetro de outra forma. No mesmo âmbito, poderá ter havido um viés de falsa resposta, associada a uma eventual subestimação do peso reportado. Todavia, os estudos existentes não são congruentes quanto a este facto^{11,12}, sendo que não foram encontrados estudos portugueses quanto à validade do peso auto-reportado.

Consideramos também que poderia ter sido importante o ajustamento para variáveis como «amamentação», contido na nossa amostra apenas 3,12% das grávidas não tinha amamentado. Além disso, na mesma metanálise referida anteriormente⁸, apenas um dos artigos incluídos¹³ ajustou para possíveis fatores de confundimento, nomeadamente tabaco e paridade, que não vieram alterar os resultados. Não podendo excluir outros potenciais confundidores, os autores advogam que, mesmo que o aumento de peso na gravidez não seja *per se* um fator de risco para a retenção de peso pós-parto, poderá refletir uma causa comum para o elevado ou baixo aumento de peso na gravidez e posterior retenção. Assim, um outro artigo sugere que os termos «retenção pós-parto» sejam limitados a um período de tempo restrito.²

A prevalência do excesso de peso / obesidade em Portugal rondará os 53,6% e tem vindo a aumentar.¹⁴ Tendo em conta a sua associação a patologias como diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, apneia do sono, hipertensão arterial, doença coronária, hiperuricemia, osteoartrose e cancro (entre outras),¹⁵ é crucial a compreensão dos fatores que contribuem para o seu aumento. No nosso estudo, verificou-se que o aumento de peso acima do recomendado durante

a gravidez se associa a uma maior retenção de peso 6-12 meses após a gravidez. Este facto deverá ser considerado um possível fator contribuinte para o excesso de peso / obesidade, particularmente em mulheres. Não sendo extrapolável para a população portuguesa, constitui, sem dúvida, uma base para investigações futuras mais alargadas. Independentemente do mecanismo que esteja subjacente, os resultados do nosso estudo sublinham a importância do ganho de peso gestacional de acordo com o recomendado para prevenir uma excessiva retenção de peso.

Deste modo, torna-se verdadeiramente fulcral a implementação de medidas pré-natais que permitam uma intervenção atempada no sentido de controlar o aumento de peso gestacional. As normas do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹⁶ enfatizam o aconselhamento sobre atividade física moderada durante pelo menos 30 minutos por dia, alimentação saudável (pobre em gorduras e rica em fibras, frutas e vegetais) e a desmistificação do aumento das necessidades calóricas nos primeiros 6 meses da gravidez, assim como a referência a um nutricionista se $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. No entanto, uma metanálise da Cochrane¹⁷ mostrou resultados pouco consistentes de várias destas intervenções testadas, pelo que será importante no futuro realizar estudos que permitam sustentar quais as intervenções mais eficazes para manter o ganho de peso na gravidez de acordo com o recomendado assim como quais efeitos a longo prazo do aumento do peso na gravidez acima do preconizado.

Por fim, este estudo enfatiza a necessidade de se adotarem recomendações validadas para a população de mulheres portuguesas, e a importância do médico de família vigiar e alertar para o aumento adequado de peso desde o início da gestação.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

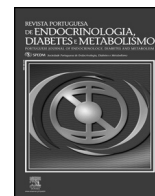
Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Institute of Medicine. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington: The National Academy Press; 2009.
2. Schmitt NM, Nicholson WK, Scmitt J. The association of pregnancy and the development of obesity – results of a systematic review and meta-analysis on the natural history of postpartum weight retention. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(11):1642-51.
3. Kac G, Benicio MH, Velasquez-Melendez G, Valente JG. Nine months postpartum weight retention predictors for Brazilian women. *Public Health Nutr*. 2004;7(5):621-8.
4. Lowell H, Miller DC. Weight gain during pregnancy: adherence to Health Canada's guidelines. *Health Rep*. 2010;21(2):31-6.
5. Streuling I, Beyerlein A, von Kries R. Can gestation weight be modified by increasing physical activity and diet counseling? A meta-analysis of interventional trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):678-87.
6. Krause K, Lovelady C, Peterson B, Choudhury N, Ostbye T. Effect of breast-feeding on weight retention at 3 and 6 months postpartum: data from the North Carolina WIC Programme. *Public Health Nutrition*. 2010;13(12):2019-26.
7. Saraiva, C. 45. Avaliação e gestão do risco pré-natal. MGF2000 [atualizado Dez 2000; acedido 29 Oct 2014]. Disponível em: <http://csgois.web.interacesso.pt/MGFV001MASTER/textos/23/45.texto.html>

8. Sequeira J, Simões C, Colaço V, Dias J. Evolução ponderal na gravidez, preditores e consequências: estudo retrospectivo. *Rev Port Med Geral Fam.* 2013;29:98–104.
9. Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, Hauner H, von Kries R. Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1225–31.
10. Linné Y, Rössner S. Interrelationships between weight development and weight retention in subsequent pregnancies: the SPAWN study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(4):318–25.
11. Herman KM, Hopman WM, Rosenberg MW. Self-rated health and life satisfaction among Canadian adults: associations of perceived weight status versus BMI. *Qual Life Res.* 2013 [Epub ahead of print].
12. Schmidt MI, Duncan BB, Tavares M, Polanczyk CA, Pellanda L, Zimmer PM. Validity of self-reported weight—a study of urban Brazilian adults. *Rev Saude Publica.* 1993;27(4):271–6.
13. Rode K, Kjaergaard H, Ottesen B, Damm P, Hegaard HK. Association between gestational weight gain according to body mass index and postpartum weight in a large cohort of Danish women. *Matern Child Health.* 2012;16(2):406–13.
14. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.* 2008;9(1):11–9.
15. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Circular normativa n.º 3 de 17/03/05. Lisboa: DGS; 2005.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dietary interventions and physical activity interventions for weight management before, during and after pregnancy. Publicado em julho. 2010.
17. Muktabhant B, Lumbiganon P, Ngamjarus C, Dowsell T. Interventions for preventing excessive weight gain during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD007145.



Caso clínico

Tratamento de hiperparatiroidismo secundário grave com paricalcitol em criança de 3 anos em diálise



Liliana Rocha^{a,*}, Ana Catarina Sousa^b, Daria Rezende^c, Maria Sameiro Faria^a, Teresa Costa^a e Conceição Mota^a

^a Serviço de Nefrologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

^b Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

^c Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de dezembro de 2013

Aceite a 6 de outubro de 2014

On-line a 23 de abril de 2015

Palavras-chave:

Insuficiência renal crónica

Hemodiálise

Hiperparatiroidismo

Paricalcitol

Vitamina D

R E S U M O

Introdução: A doença mineral e óssea associada a insuficiência renal crónica abrange vários distúrbios do metabolismo ósseo, incluindo alterações dos níveis séricos de cálcio, fósforo, hormona paratiroideia e vitamina D, alterações da arquitetura óssea e calcificações vasculares e de tecidos moles. O seu tratamento é crucial em doentes pediátricos ao condicionar deformidades ósseas, fraturas e atraso de crescimento, e se associar a importante risco cardio-vascular devido às calcificações vasculares. O tratamento deve ser precoce com vitamina D e quelantes de fósforo. Em adultos utilizam-se frequentemente os novos análogos da vitamina D, como o paricalcitol, com bons resultados e menor risco de hipercalcémia, mas o uso em crianças é ainda muito limitado.

Descrição de caso clínico: Os autores descrevem o caso de uma menina de 3 anos de idade, em programa regular de hemodiálise com diagnóstico de hiperparatiroidismo grave, com alterações ósseas e sem resposta ao tratamento convencional. Foi efetuado tratamento com paricalcitol em alta dose, com boa evolução clínica, com normalização dos valores da hormona paratiroideia para os níveis adequados ao grau de insuficiência renal e regressão das alterações ósseas.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Successful treatment of severe secondary hyperparathyroidism with high dose paricalcitol in a three year-old child on dialysis

A B S T R A C T

Background: Chronic kidney disease (CKD) – mineral and bone disorder (CKD-MBD) includes several abnormalities associated to progressive kidney disease with either altered seric levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone and vitamin D, disturbances in bone modelling and remodelling and soft tissue calcifications. Its treatment in children is crucial because it can lead to bone deformities, fractures and growth failure. Therapy should be initiated early mostly with vitamin D or analogues and phosphate binders. In adults new vitamin D analogues, such as paricalcitol, are widely used, with good results in terms of efficacy and less hypercalcemic effect. In children it lacks experience but it has been used already with also good results.

Case report: A 3-year old girl haemodialysis patient had severe secondary hyperparathyroidism conditioning bone abnormalities and refractory to conventional treatment. She was successfully treated on high dose paricalcitol therapy avoiding need of surgical treatment (parathyroidectomy).

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Key words:

Chronic kidney disease

Haemodialysis

Hyperparathyroidism

Paricalcitol

Vitamin D

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: liliana.oli.rocha@gmail.com (L. Rocha).

Introdução

A doença mineral e óssea associada a insuficiência renal crónica (IRC) integra um largo espectro de alterações do metabolismo ósseo, incluindo alterações dos níveis séricos de cálcio, fósforo, hormona paratiroideia e vitamina D, alterações da arquitetura óssea (e consequente aparecimento de fraturas e diminuição do crescimento linear em crianças), e calcificações vasculares e de tecidos moles. Se o tratamento não for precoce e eficaz durante as fases críticas do crescimento, pode conduzir a atraso do crescimento e deformidades esqueléticas, com grave repercussão na vida destes doentes^{1,2}.

O hiperparatiroidismo secundário (HPT) deve-se à retenção de fósforo, que se inicia nos estádios precoces da insuficiência renal crónica, e à diminuição da produção de itamin D. A identificação destes factores é fundamental, de modo a prevenir ou atrasar a progressão natural com o tratamento. Este consiste na correção da hiperfosfatémia, através de restrição dietética de fósforo e/ou administração de quelantes de fósforo, e fornecimento de vitamina D e suplementos de cálcio.

Habitualmente, em crianças em diálise, a vitamina D utilizada é o 1- α -hidroxicolecalciferol ou calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), que permitem um bom controlo do hiperparatiroidismo secundário. Contudo, os seus efeitos secundários mais comuns, a hipercalcémia e a hiperfosfatémia, podem limitar a sua utilização^{4,5}.

De forma a controlar a osteodistrofia renal, mas também a evitar a supressão excessiva da PTH com risco de doença óssea adinâmica, o objetivo do tratamento é definido através de níveis alvo de hormona paratiroideia intacta (iPTH). Estes não estão bem estabelecidos em crianças. As recomendações da *National Kidney Foundation (KDOQI guidelines)* têm como alvo a manutenção da iPTH entre

200 e 300 pg/ml em crianças com IRC estágio 5², enquanto que as orientações da KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) sugerem que a iPTH seja mantida em valores entre 2-9 vezes o limite superior da normalidade, embora não haja referência específica à idade pediátrica nestas últimas⁶.

O paricalcitol (19-nor-1 α , 25-dihidroxitamina D2) é um análogo da vitamina D, que ativa seletivamente os recetores da vitamina D (VDR) a nível da glândula paratiroideia, com efeitos mínimos a nível da absorção intestinal. Está aprovado para tratamento de doentes adultos em hemodiálise desde 1998 e para utilização em crianças também em hemodiálise a partir dos cinco anos desde 2004, mas a experiência em idade pediátrica é ainda muito reduzida³. Tem-se demonstrado muito eficaz, levando a uma descida mais rápida da hormona paratiroideia (PTH), mesmo em doentes com hiperparatiroidismo secundário resistente ao tratamento com calcitriol, com menor incidência de efeitos secundários^{7,8}.

Descrição do caso

Os autores apresentam o caso de uma criança de três anos, sexo feminino, raça negra, com insuficiência renal crónica secundária a esclerose mesangial difusa, em programa de diálise.

Nos antecedentes familiares não há referência a história de doença renal conhecida. A criança foi fruto de uma gestação de termo, com vigilância irregular. Nasceu de parto eutócico, hospitalar, com serologias maternas para sífilis, hepatite B e VIH, realizadas peri-parto, negativas. Apresentava uma somatometria adequada à idade gestacional.

No 12º dia de vida iniciou quadro de dificuldade respiratória que motivou internamento e conduziu ao diagnóstico de insuficiência renal com anasarca e hipertensão arterial.

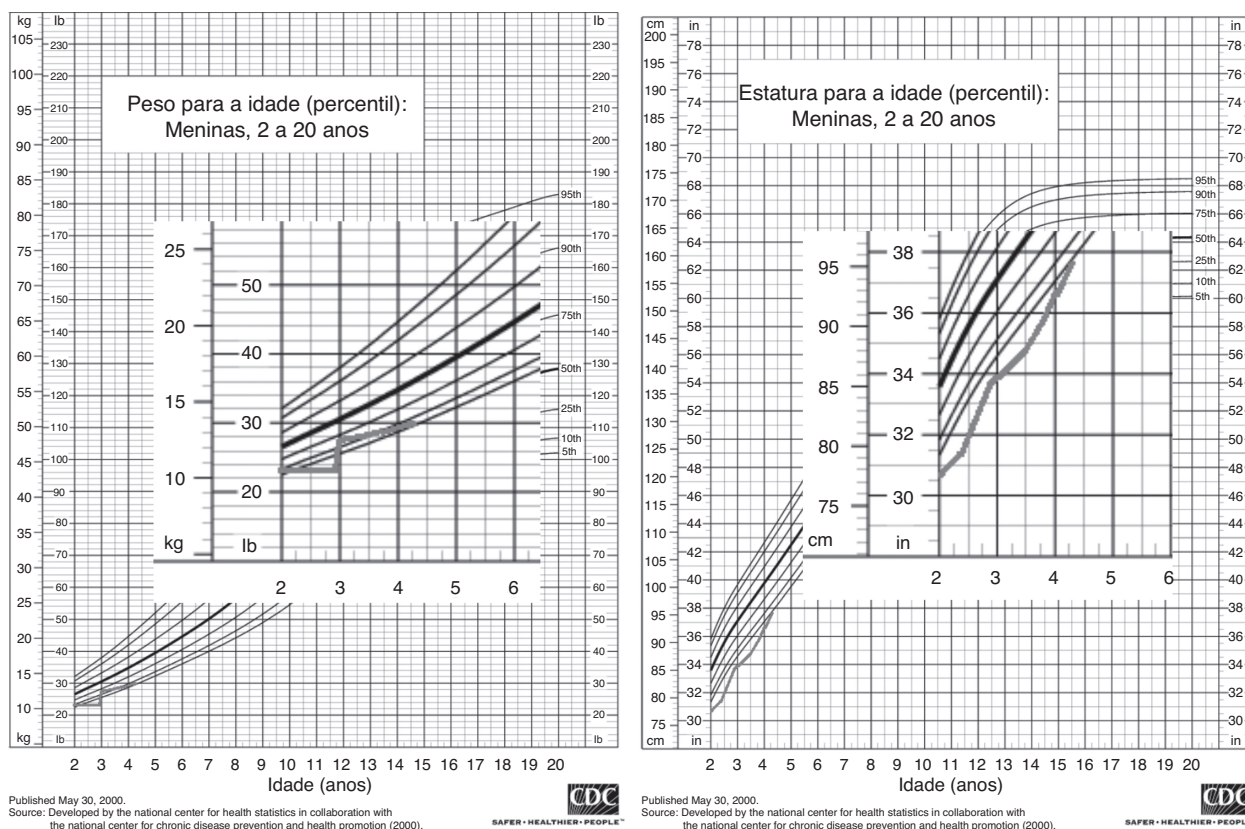


Figura 1. Curvas de evolução estatura-ponderal, evidenciando-se má progressão com maior repercussão a nível ponderal, durante o período de hiperparatiroidismo descompensado. Aumento evidente da velocidade de crescimento e recuperação ponderal após tratamento eficaz.

Por manter proteinúria nefrótica persistente, com hipoalbuminemia, foi efectuada biopsia renal que revelou quadro histológico compatível com esclerose mesangial difusa.

Com um mês de vida, por uremia, foi iniciada terapêutica substitutiva de função renal com diálise peritoneal.

Nos meses seguintes, necessitou de múltiplos internamentos por intercorrências infecciosas, nomeadamente várias infecções respiratórias, um episódio de sépsis e alguns episódios de peritonite e infecção do cateter, com implicações diretas no tratamento e alternância, por períodos, entre a diálise peritoneal e a hemodiálise.

Manteve hipertensão arterial, com necessidade de medicação com dois fármacos anti-hipertensores (nifedipina e enalapril). Adicionalmente encontrava-se sob terapêutica de suporte com ácido fólico, ferro, complexo vitamínico B, carbonato de cálcio, 1- α -hidroxicolecalciferol e eritropoietina administrada por via subcutânea.

Aos 24 meses, os níveis de hormona paratiroideia intacta (iPTH), determinados pelo método de eletroquimioluminescência (ECLIA), atingiram valores superiores aos estabelecidos para crianças com doença renal crónica estadio 5 em diálise. Apesar dos ajustes na terapêutica, com aumento da dose de 1- α -hidroxicolecalciferol até um valor máximo de 0,2 μ g/kg/dia, não foi possível tratar o hiperparatiroidismo secundário, assistindo-se ao aumento progressivo da iPTH, que atingiu valores de 5500 pg/ml aos 31 meses de idade.

Notória a má evolução estatura-ponderal, com peso e estatura abaixo do percentil três, apesar de nutrição entérica nocturna contínua por sonda nasogástrica (figura 1). Ao exame objetivo apresentava sinais de raquitismo, com arqueamento dos fêmures e joelhos valgus (figura 2).

A radiografia dos membros inferiores e a biopsia óssea revelaram sinais de osteodistrofia de elevado turnover, compatíveis com hiperparatiroidismo secundário, confirmado histologicamente: «osso lamelar com trabéculas de espessura e contorno muito irregulares, limitando locas preenchidas por tecido conjuntivo fibroso e sem representação de tecido hematopoietico. Constata-se marcada atividade osteoblástica e osteoclástica. Conclusão: o quadro morfológico observado no contexto clínico é compatível com o diagnóstico de osteodistrofia renal».

Na ecografia das glândulas paratiróides, foi identificada uma pequena imagem focal com 4,7 mm de diâmetro, que poderia traduzir hiperplasia ou adenoma.

Analiticamente, observava-se anemia (hb 8,4 g/dl) refratária ao tratamento com eritropoietina, ferro e ácido fólico.

Perante este quadro de HPT grave, resistente a um tratamento agressivo, com a criança em programa de hemodiálise otimizada, com 4 sessões semanais, foi decidido iniciar tratamento com paricalcitol.

Após aprovação pela Comissão de Ética e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da instituição hospitalar, e com o consentimento informado dos pais, com dose inicial de 0,25 μ g/kg três vezes por semana, por via endovenosa, aos 31 meses.

Observou-se uma boa resposta, com descida dos níveis de iPTH (figura 3), mas ainda com valores muito elevados, pelo que ao fim de cerca de quatro semanas, se aumentou a dose para 0,5 μ g/kg três vezes por semana e posteriormente para 1 μ g/kg três vezes por semana (oito semanas depois).

A descida manteve-se constante, com atingimento dos valores alvo cerca de oito meses após o início do tratamento com paricalcitol, altura em que foi interrompida a administração deste fármaco.

Não se registaram efeitos secundários durante este período. O cálcio sérico manteve-se dentro dos valores recomendados nas KDOQI² (8.8-9.7 mg/dl), tendo sido utilizada uma solução de diálise com concentração 1.25 mmol/L durante o período de tratamento com paricalcitol.

O valor do fósforo sérico foi controlado através da manipulação dietética, associada a administração de quelantes (carbonato de



Figura 2. Radiografia dos membros inferiores, efectuada antes do início do tratamento com paricalcitol, revelando deformidades ósseas semelhantes às observadas no raquitismo: arqueamento dos fêmures e joelhos valgus.

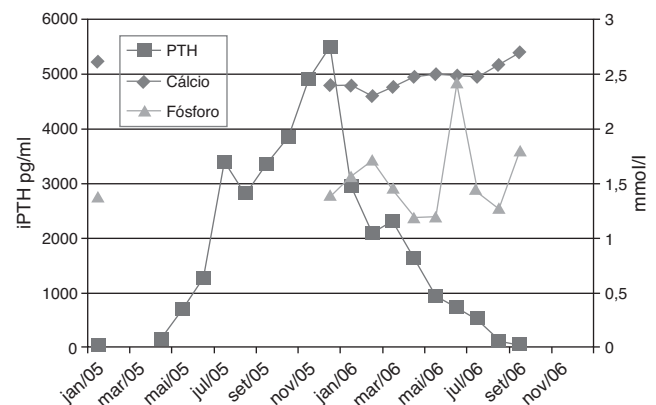


Figura 3. Evolução dos valores de iPTH, cálcio e fósforo ao longo do tratamento.

cálcio) e intensificação da diálise, com valores dentro dos limites recomendados (1.29 – 1.93 mmol/L)².

Posteriormente, houve melhoria dos sinais clínicos e radiológicos esqueléticos de hiperparatiroidismo secundário e ligeira recuperação do crescimento (figura 1).

Repetiu ecografia cervical que revelou ausência de alterações sugestivas de traduzirem lesões expansivas/hiperplasia das glândulas paratiróides.

Entretanto a criança efetuou um transplante de dador cadavérico.

Comentários

O hiperparatiroidismo secundário ocorre frequentemente em crianças com insuficiência renal crónica terminal, em diálise, podendo acarretar, nesta fase da vida consequências graves a nível do crescimento, se não for adequadamente tratado. Em casos muito graves, a estimulação prolongada das glândulas paratiroideias, pode conduzir ao crescimento desregulado destas, com libertação autónoma de hormona paratiroideia, sendo necessária a ressecção cirúrgica.

O tratamento inclui medidas dietéticas, quelantes do fósforo e vitamina D, sendo por vezes difícil e limitado pelos efeitos sobre o nível de cálcio e fósforo séricos, podendo levar a calcificação dos tecidos moles, nomeadamente a nível dos vasos sanguíneos, com consequente aumento do risco cardiovascular. A doença cardiovascular constitui actualmente a principal causa de morte em crianças e adultos jovens, que iniciaram o tratamento precoce habitual².

A vitamina D utilizada em crianças é geralmente o calcitriol ou o 1- α -hidroxicoalciferol. O paricalcitol está aprovado para utilização em adultos e crianças a partir dos cinco anos, mostrando-se ser um fármaco muito promissor, com elevado índice de eficácia na diminuição dos valores da iPTH e bom perfil de segurança. A dose recomendada é 0,04 a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em dias alternados por via endovenosa, com aumentos de 2 a 4 μg cada duas a quatro semanas, se necessário. Nas crianças mais pequenas, parecem ser necessárias doses relativamente mais elevadas^{2,3,9}.

A experiência em pediatria é ainda reduzida, com dois estudos publicados, um estudo prospetivo duplamente cego, controlado por placebo, envolvendo 29 doentes com idade igual ou superior a 5 anos e outro estudo retrospectivo com 49 doentes com idades compreendidas entre os 18 meses e 20 anos, tratados com paricalcitol ou calcitriol^{9,10}. Ambos os estudos mostraram que o paricalcitol foi muito eficaz e não condicionou efeitos secundários significativos a curto prazo. O segundo estudo mostrou ainda uma menor incidência de efeitos secundários, nomeadamente o aumento do produto cálcio-fósforo, com significância estatística, no grupo tratado com paricalcitol.

No caso descrito, o hiperparatiroidismo mostrou-se resistente ao tratamento com 1- α -hidroxicoalciferol, apesar do aumento progressivo da dose até níveis supraterapêuticos. Observou-se a subida não controlada iPTH para valores muito elevados (5500 pg/ml), associada a alterações esqueléticas importantes. Dada a gravidade deste quadro, com necessidade de intervenção imediata, e a inexistência de outras opções terapêuticas médicas, foi decidido o tratamento com um fármaco com bons resultados em adultos, mas em utilização «off-label» em crianças.

O início do tratamento com paricalcitol numa dose elevada (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, três vezes por semana) levou a uma diminuição da

iPTH, embora lenta inicialmente, com melhoria da resposta à medida que a dose foi aumentada até 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, três vezes por semana. Durante o período de tratamento intensivo com paricalcitol, a frequência da monitorização da iPTH, cálcio e fósforo séricos foi aumentada e, apesar das doses utilizadas, não se observaram efeitos secundários. A evolução clínica posterior foi também favorável.

Deste modo, o paricalcitol em altas doses foi mais eficaz que o 1- α -hidroxicoalciferol no tratamento de um caso de hiperparatiroidismo grave numa criança pequena, sem efeitos secundários significativos, permitindo evitar a possível ressecção cirúrgica das glândulas paratiroideias, e mais importante que tudo, parar e reverter as alterações ósseas observadas.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

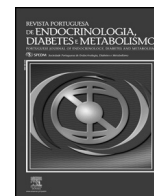
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Uptodate [Internet], Bone metabolism and renal osteodystrophy in children with chronic kidney disease [Acedido em maio 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:S1–103.
3. Uptodate [Internet], Paricalcitol: Drug information [Acedido em maio 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
4. Isidro B, Salusky. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? *Pediatr Nephrol.* 2005;20:393–8.
5. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:151–9.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1–130.
7. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in Dialysis Patients With Calcitriol-Resistant Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 5 Suppl 5:S45–50.
8. Sprague S, Llach F, Amidahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003;63:1483–90.
9. Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1434–9.
10. Greenbaum L, Benador N, Goldstein S, Paredes A, Melnick JZ, Mattingly S, et al. Intravenous paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in children on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):814–23.



Caso clínico

Uma causa rara de telarca precoce – caso clínico



Luís Martins*, Alexandra Oliveira, Rita Cardoso, Isabel Dinis e Alice Mirante

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de junho de 2014
Aceite a 28 de novembro de 2014
On-line a 15 de abril de 2015

Palavras-chave:

Telarca
Puberdade precoce
Hipotiroidismo
Tiroidite autoimune

RESUMO

A associação de hipotiroidismo e puberdade precoce é pouco frequente e ocorre especialmente em situações graves não tratadas durante um longo período de tempo. A puberdade precoce periférica induzida por hipotiroidismo pode incluir telarca, galactorreia e menarca na ausência de pelo púbico. Outra manifestação importante inclui atraso no crescimento estatural.

É apresentado o caso de uma menina de 6 anos com desenvolvimento mamário bilateral com 2 meses de evolução. A ecografia pélvica mostrou endométrio espessado, ovários de dimensões aumentadas e com folículos. A investigação subsequente demonstrou hipotiroidismo decorrente de tiroidite autoimune.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A rare cause of early telarche - clinical case

ABSTRACT

The association between hypothyroidism and precocious puberty is uncommon in children and occurs in untreated situations for a long period of time. Peripheral precocious puberty induced hypothyroidism may include thelarche, menarche and galactorrhoea in the absence of pubic hair. Other important characteristic include delayed linear growth.

The authors present a 6 year old girl with bilateral breast augmentation with 2 months of evolution. Pelvic ultrasonography showed thickened endometrium and enlarged ovaries with follicles. Subsequent investigation showed hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Telarche
Precocious puberty
Hypothyroidism
Autoimmune thyroiditis

Introdução

A causa mais frequente de hipotiroidismo em idade pediátrica é a tiroidite autoimune (ou tiroidite de Hashimoto ou tiroidite linfocitária crónica). É caracterizada pela presença de auto-anticorpos contra proteínas envolvidas na regulação do metabolismo tiroideu (a peroxidase e a tiroglobulina). Pode cursar com eutiroidismo ou com hipotiroidismo. Quando cursa com hipotiroidismo é necessária a reposição farmacológica de hormona tiroideia (L-tiroxina) que deve ser ajustada de acordo com o défice da mesma ¹.

O atraso pubertário é uma manifestação pouco comum de hipotiroidismo. A puberdade precoce associada ao mesmo é ainda

mais rara e designa-se de Síndrome Van Wyk-Grumbach. Pode apresentar-se como telarca (com ou sem galactorreia) seguida de menarca, sem a presença de pelo púbico. O atraso no crescimento estatural é uma manifestação importante para o diagnóstico diferencial, uma vez que ocorre o oposto (aumento do crescimento) na puberdade precoce central ².

Os autores apresentam um caso de hipotiroidismo associado a puberdade precoce.

Descrição do caso clínico

Criança do sexo feminino, com 6 anos e 11 meses, que foi observada na consulta de Endocrinologia por aumento mamário bilateral com 2 meses de evolução. Apresentava dor esporádica da mama, não apresentava galactorreia ou sinais inflamatórios. A

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: lvmartins@hotmail.com (L. Martins).

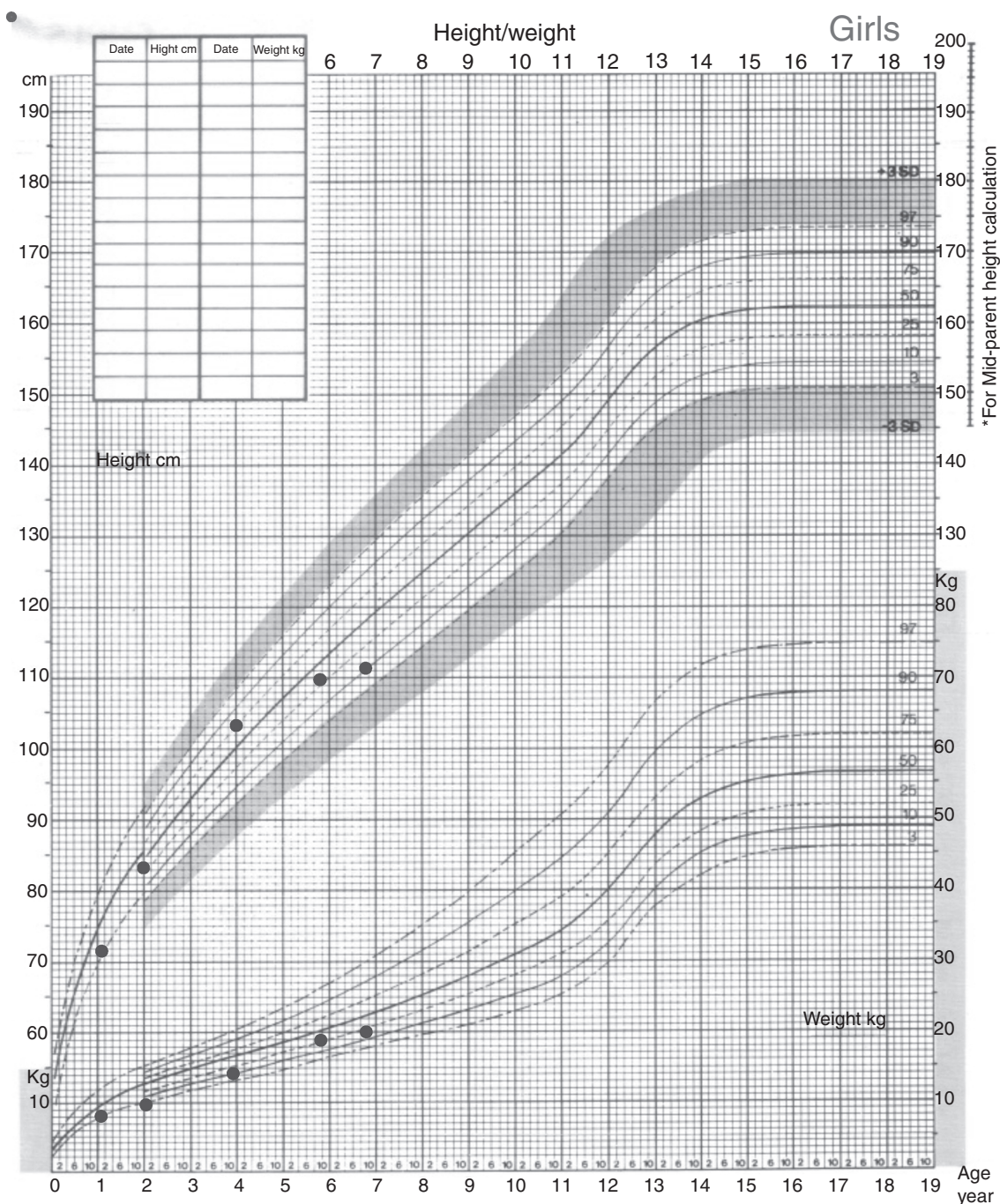


Figura 1. Evolução estato-ponderal.

mãe referia também alteração do timbre de voz. Negava alteração do odor corporal, acne, leucorreia ou hemorragia vaginal.

No último ano apresentava diminuição da velocidade de crescimento (2 cm/ano – fig. 1). O desenvolvimento psicomotor era adequado à idade e frequentava o 2º ano de escolaridade, com bom aproveitamento escolar. Negava alterações do apetite, urinárias ou intestinais.

Tratava-se de uma ex-prematura de 28 semanas, fruto de gravidez gemelar complicada (por morte de um dos fetos no primeiro trimestre). O parto foi eutócico com índice Apgar 4-5-8 com necessidade de entubação orotraqueal e ventilação mecânica. O peso ao nascimento era de 1.090 g (P50), comprimento 38,5 cm (P50-75), perímetro craniano 27 cm (P50-75). Internada durante o período neonatal em cuidados intensivos por doença das membranas

hialinas e sépsis com boa evolução clínica. Apresentava também comunicação inter-auricular e persistência do canal arterial, que encerraram espontaneamente. A recuperação do crescimento ocorreu nos primeiros 13 meses de vida. Sem outros antecedentes relevantes desde o primeiro ano de vida.

A mãe tinha 39 anos, era saudável e tinha tido a menarca aos 11 anos. O pai tinha 40 anos, era saudável, não tendo sido possível determinar com exatidão a cronologia da puberdade. Tinha uma irmã de 14 anos saudável, com menarca aos 13 anos. A estatura alvo familiar era de 160,5 cm. Foram negados outros antecedentes relevantes na família.

Ao exame objetivo apresentava a seguinte somatometria: peso 20 kg (SDs -1,72), estatura 111,5 cm (SDs -1,68). Estava apirética, as mucosas apresentavam-se húmidas e coradas. A FC era de 75 bpm



Figura 2. Primeira consulta, estadio Tanner M3P1.

e a tensão arterial no membro superior direito era de 74/39 mmHg (<P50). O estadio de Tanner era M3-P1. As mamas apresentavam uma textura adequada, não apresentavam massas nem galactorreia. Não eram visíveis sinais inflamatórios (fig. 2). A tireoide era palpável, móvel com a deglutição e não apresentava nódulos ou massas. A auscultação cardiopulmonar era normal. O abdômen era depressível e não apresentava massas ou organomegalias palpáveis.

Foi pedida ecografia pélvica que mostrou: «Bexiga sem alterações; útero em anteflexão, 5,7x1,2x2,3 cm, com espessamento do endométrio; ovários um pouco aumentados para a faixa etária, principalmente o direito (ovário direito 3,4x1,7 cm, ovário esquerdo 2,2x1,2 cm); o ovário direito apresentava imagens nodulares compatíveis com folículos».

Realizou também avaliação analítica: LH <0,1 mUI/mL (<0,3), FSH 4,3 mUI/mL (<3), estradiol 26,1 pg/mL (<15), prolactina 62,9 ng/mL (1,9-25,0), TSH >150 UI/L (0,7-6,4), T4 livre 0,3 ng/dL (0,8-1,9), testosterona total <10 ng/mL (<20), testosterona livre 0,25 pg/mL (0,15-0,6), androstenediona <0,3 ng/mL (<1,7), DHEA-SO4 <15 ng/mL (5-77), ACTH 21,9 pg/mL (<46), cortisol 8,8 ug/dL (5-25), IGF-1 190 ng/mL (média + 1SD, 62-248), IGF-BP3 3,3 ug/mL (1,4-6,1).

A idade óssea era concordante com a idade cronológica.

Constatou-se assim hipotireoidismo primário. Iniciou tratamento com levotiroxina (1,25 µg/kg/dia).

Foi agendada reavaliação clínica e analítica para o mês seguinte. Na 2ª consulta apresentava M2-P1 com restante exame objetivo normal. Analiticamente apresentava prolactina 44,3 ng/mL (1,9-25), TSH >150 UI/L (0,6-6,4), T4 livre 0,7 ng/dL (0,8-1,9), foram também pedidos anticorpos antitiroideus que foram positivos: Acs anti-peroxidase >1.000 UI/mL (<35) e Acs anti-tiroglobulina 330 UI/mL (<40). Assumiu-se então o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo. Decidiu-se também aumentar a dose de levotiroxina para 2,5 µg/kg/dia e reavaliar clinicamente e laboratorialmente 2 meses após início da terapêutica.

Na 3ª consulta apresentava regressão completa da telarca bilateralmente (M1-P1) (fig. 3). O restante exame objetivo era normal. Analiticamente apresentava, TSH 2,1 UI/L (0,6-6,4), T4 livre 1,5 ng/dL (0,8-1,9) e calcitonina 2,6 pg/mL (<5).

Foi então realizada ecografia cervical que mostrou tireoide de dimensões normais e «textura discretamente heterogênea de forma difusa, observando-se algumas áreas hipoeocogênicas punctiformes dispersas, alterações sugestivas de tireoidite». Repetiu, também, ecografia pélvica que mostrou diminuição das dimensões do útero e dos ovários.

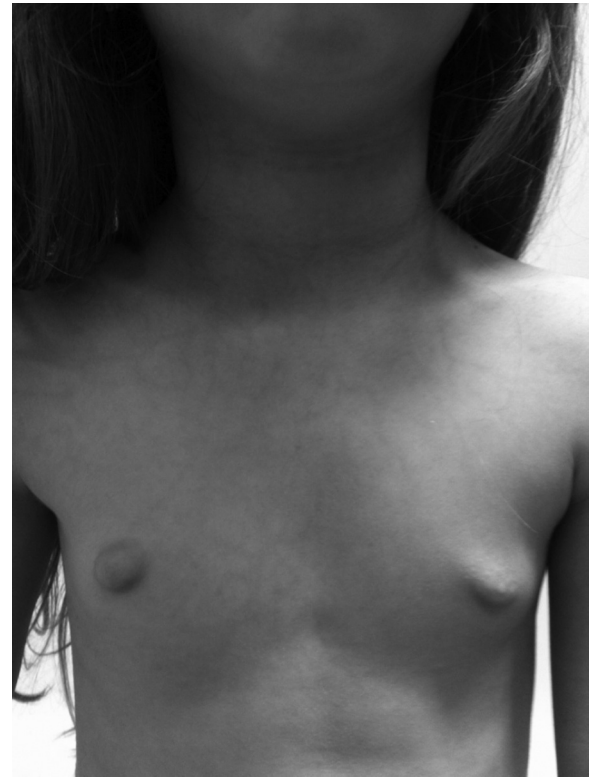


Figura 3. Após 2 meses de terapêutica com levotiroxina, estadio Tanner M1P1.

Manteve seguimento na consulta de endocrinologia, estando a realizar terapêutica com levotiroxina 2,5 µg/Kg/dia. Manteve-se assintomática, sendo o estadio Tanner M1-P1 e restante exame objetivo normal. Na última avaliação analítica (6 meses após início de tratamento) apresentava valores de T4 livre e TSH normais.

Comentário

A síndrome van Wyk-Grumbach (puberdade precoce associada a hipotireoidismo grave) é uma situação muito rara. O diagnóstico pode ser suspeitado pela presença de telarca na ausência de pelo púbico e atraso no crescimento estatural². No presente caso clínico, estavam também presentes aumento das dimensões dos ovários (com folículos), espessamento do endométrio, aumento ligeiro da prolactina, gonadotrofinas e androgénios normais.

A associação do hipotireoidismo a puberdade precoce pode ocorrer em 24 a 36% das crianças com hipotireoidismo grave não tratado^{3,4}. Podem ocorrer desenvolvimento mamário e hemorragia menstrual. A última pode ocorrer mesmo com aumento mamário mínimo. A causa é habitualmente uma tireoidite auto-imune e mais raramente em consequência de tireoidectomia ou tratamento excessivo com antitiroideus².

No presente caso clínico foi confirmada a tireoidite auto-imune (aumento dos anticorpos anti tiroglobulina e anti peroxidase).

O mecanismo exato da puberdade precoce associada ao hipotireoidismo permanece por esclarecer, mas são várias as hipóteses que o pretendem justificar. Por um lado, a diminuição das hormonas tiroideias vai induzir a libertação de TRH e TSH (direta e indiretamente) através do *feedback* negativo⁴. A TSH pode atuar diretamente nas gónadas, com efeitos «FSH-like» pela semelhança estrutural entre os seus recetores⁵. Por outro lado, a TRH pode estimular diretamente a produção de FSH^{3,4,6}.

A TRH estimula também a libertação de prolactina, que aumenta a sensibilidade dos ovários às gonadotrofinas (mesmo para valores pré-pubertários) e diminui a frequência de pulsos de GnRH

(inibindo a secreção de LH e estimulando a de FSH) ³⁻⁵. Os níveis elevados de estradiol e testosterona podem resultar da estimulação gonadal, mas também da redução da *clearance* metabólica associada ao hipotiroidismo ⁴. No presente caso, verificou-se um aumento significativo de TSH com T4 livre baixa, elevação da prolactina, elevação de FSH e estradiol, traduzindo hipotiroidismo grave associado a puberdade precoce FSH predominante independente de GnRH.

O tratamento da puberdade precoce deve ser dirigido à causa da mesma ⁷. Assim, o tratamento da puberdade precoce associada ao hipotiroidismo faz-se com a reposição de hormona tiroideia, a levotiroxina ^{1,7}. A regressão da telarca e das características púberes dos ovários e útero dá-se ao atingir-se o estado de eutiroidismo ^{8,9}, como ocorreu no caso descrito. Relativamente à estatura final, estudos revelam uma diferença muitas vezes superior a -2SDs da estatura-alvo, que poderá estar associada à aceleração da maturação óssea no início da terapêutica com levotiroxina ³.

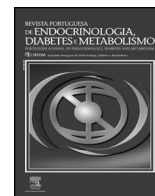
Ao relatar este caso, os autores pretendem realçar a importância de identificar o hipotiroidismo primário grave como causa de puberdade precoce e a possibilidade de reverter a situação clínica com terapêutica de reposição, sem necessidade de uma abordagem mais exaustiva ou invasiva.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Mayaso Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatric*. 2011;1:150–65.
2. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p. 2309–16.
3. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162:637–9.
4. Hu YY, Li GM, Hu WW, Wang Y. Characteristics of girls with pituitary hyperplasia and sexual precocity secondary to primary hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 2014;103:43–8.
5. Desai MP. The thyroid gland. In: Desai MP, Bhatia V, Menon PSN, editors. *Pediatric Endocrine Disorders*. 1st ed New Delhi: Orient Longman; 2001. p. 183–202.
6. Wyk JJV, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57:416–35.
7. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martinez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatric*. 2011;1:193–204.
8. Bhattacharya M, Mitra AK. Regressive of precocious puberty in child with hypothyroidism after thyroxine therapy. *Indian Pediatr*. 1992;29:96–8.
9. Baranowski E, Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:537–42.



Caso clínico

Hiperprolactinémia – que diagnóstico?



Liliana Quaresma*, Sara Oliveira, Ana Luísa Leite, Andreia Teles,
Jorge Sales Marques e Rosa Arménia Campos

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 19 de janeiro de 2014

Aceite a 30 de setembro de 2014

On-line a 11 de abril de 2015

Palavras-chave:

Hiperprolactinémia

Prolactina

Galactorreia

Hipogonadismo

Prolactinoma

R E S U M O

A hiperprolactinémia é a alteração endócrina mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário, apesar da sua prevalência na população infanto-juvenil ainda não estar claramente definida.

Na rapariga os sintomas mais frequentes são oligomenorreia, amenorreia, galactorreia e infertilidade. No rapaz pode cursar com ginecomastia, galactorreia, bem como com sintomas neuro-oftalmológicos (alterações visuais e cefaleias), devido à maior frequência de macroadenomas.

As etiologias da hiperprolactinémia são várias, sendo o uso de fármacos uma causa comum.

Uma história clínica detalhada associada a exame físico completo, determinação da bioquímica básica, hormona estimuladora da tiróide (TSH) e teste de gravidez, permitem excluir todas as causas de hiperprolactinémia, exceto as secundárias, como a patologia hipotálamo-hipofisária.

Quando não se identifica a causa da hiperprolactinémia deverá realizar-se uma ressonância magnética da área hipotálamo-hipofisária, e no caso de esta ser negativa é feito o diagnóstico de hiperprolactinémia idiopática.

Nas hiperprolactinémias secundárias o tratamento deve ser etiológico.

O tratamento médico com agonistas dopaminérgicos constitui a terapêutica de eleição nos prolactinomas e na presença de hipogonadismo ou outros sintomas causados pela hiperprolactinémia.

A cirurgia transesfenoidal só está indicada quando há resistência ou intolerância aos agonistas dopaminérgicos.

Os autores apresentam quatro casos clínicos de hiperprolactinémia com etiologias diversas.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hyperprolactinemia – which diagnosis?

A B S T R A C T

Hyperprolactinemia is the most common endocrine alteration of the pituitary-hypothalamic axis, although its prevalence in the pediatric and adolescent population is not clearly defined yet.

In girls the main symptoms are the association of oligomenorrhea, amenorrhea, galactorrhea and infertility. The clinical picture in boys includes gynecomastia, galactorrhea, as well as neuro-ophthalmologic findings (impaired vision and headache) due to a higher frequency of macroadenomas.

There are several etiologies of hyperprolactinemia and medication use is a common cause.

A thorough history and physical examination, routine laboratory investigations, thyroid-stimulating hormone (TSH) determination, and pregnancy test can rule out all causes of hyperprolactinemia except hypothalamus-pituitary disease.

When no evident cause of secondary hyperprolactinemia is found, hypothalamus-pituitary magnetic resonance imaging (MRI) should be performed. If the MRI is negative the most probable diagnosis is idiopathic hyperprolactinemia.

Keywords:

Hyperprolactinemia

Prolactin

Galactorrhea

Hypogonadism

Prolactinoma

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: lilianaquaresma@hotmail.com (L. Quaresma).

In secondary hyperprolactinemia treatment should be etiologic.

Medical treatment with dopamine agonists is currently the treatment of choice for prolactinomas and hypogonadism or other symptoms due to hyperprolactinemia.

Transsphenoidal surgery is suitable only when there is resistance or intolerance to dopamine agonists.

The authors report four cases of hyperprolactinemia with different etiologies.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A hiperprolactinémia é a alteração endócrina mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário, com uma prevalência de 0,4% na população adulta. Em idade pediátrica, os dados disponíveis são escassos, pelo que a sua prevalência ainda não está definida^{1,2}.

Um valor sérico de prolactina acima do limite superior da normalidade confirma o diagnóstico de hiperprolactinémia³.

As etiologias são variadas e podem dividir-se em três grupos principais: fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Quando não é possível identificar uma causa provável, a hiperprolactinémia é considerada de natureza idiopática^{2,4,5}.

Dentro das manifestações clínicas da hiperprolactinémia temos a galactorreia e sintomatologia decorrente do hipogonadismo. No caso de etiologia tumoral, poderemos ter sintomas neuro-oftalmológicos, pelo efeito de massa^{6,7}.

Assim, a presença de clínica sugestiva de hiperprolactinémia deve ser confirmada com a avaliação laboratorial da prolactina. Salienta-se a importância da história clínica detalhada e do exame objetivo para o correto diagnóstico diferencial e seleção dos exames auxiliares de diagnóstico necessários.

Descrevem-se quatro casos clínicos de hiperprolactinémia enviados à consulta de Endocrinologia Pediátrica de um hospital de nível 3 com diferentes fatores etiológicos, realçando a importância do correto diagnóstico, uma vez que as implicações terapêuticas são bastante distintas.

Descrição dos casos

Caso clínico 1

Adolescente de 15 anos, sexo feminino, enviada à consulta por galactorreia catamenial com três meses de evolução e hiperprolactinémia de 70,2 ng/mL (valor de referência [VR]: 4,79-23,3 ng/mL), sem outras queixas associadas.

Relativamente aos antecedentes pessoais fisiológicos teve menarca aos 12 anos com catamênios regulares, estando medicada com contraceptivo oral (etinilestradiol e acetato de ciproterona) desde há seis meses para tratamento da acne. Antecedentes patológicos e familiares irrelevantes.

Ao exame objetivo apresentava um peso de 51,6 kg (percentil 25-50) e estatura de 156,5 cm (percentil 10-25), exame mamário normal, sem galactorreia. Sem alterações de relevo ao exame objetivo.

Tinha realizado anteriormente estudo analítico com hemograma e bioquímica no médico assistente que foi normal.

Dada indicação para suspender o contraceptivo oral (CO) e pedido estudo endócrino com função tiroideia e β -HCG que foram normais. Realizou ecografia mamária que não tinha alterações. Além disso, apesar de não ser indispensável nesta fase da investigação, optou-se por realizar ressonância magnética crâneo-encefálica (RM-CE) atendendo ao valor da prolactinémia e à situação clínica, que se revelou normal.

Em reavaliação posterior, após 3 meses, com normalização da prolactina e resolução da galactorreia.

No contexto de catamênios abundantes, irregulares e dismenorrea foi introduzido outro CO (etinilestradiol + dienogest), tendo reaparecido a galactorreia coincidente com os catamênios, pelo que se suspendeu a terapêutica com desaparecimento da clínica.

Caso clínico 2

Adolescente de 16 anos, sexo feminino, enviada à consulta por galactorreia com quatro meses de evolução e hiperprolactinémia de 99 ng/mL, sem outras queixas associadas.

Relativamente aos antecedentes pessoais fisiológicos teve menarca aos 12 anos com catamênios regulares, e estava medicada com CO desde os 13 anos.

Seguida em consulta de pedopsiquiatria por perturbação da hiperatividade e défice de atenção tendo sido medicada em Outubro de 2010 com risperidona.

À data da primeira consulta já tinha realizado ecografia mamária, que foi normal, e tinha suspenso a risperidona por iniciativa própria há duas semanas atrás, com resolução da galactorreia. No controlo analítico realizado cinco dias após a suspensão da medicação apresentava prolactina de 25,9 ng/mL.

Ao exame objetivo apresentava um peso de 64,9 kg (percentil 75-90) e estatura de 168 cm (percentil 75-90), exame mamário normal, sem galactorreia. Sem alterações de relevo ao exame objetivo.

Programada nova consulta de pedopsiquiatria para orientação.

Caso clínico 3

Adolescente de 14 anos, sexo masculino, enviado à consulta por desaceleração da velocidade de crescimento e obesidade.

Relativamente aos antecedentes neonatais salienta-se que a gestação foi de termo, com somatometria adequada à idade gestacional.

Dos antecedentes patológicos destaca-se epifisiólise femoral proximal direita em 2008, e segundo o jovem foi a partir dessa data que aumentou progressivamente de peso. Antecedentes familiares irrelevantes. Estatura alvo familiar de 170 cm (percentil 10-25).

Ao exame objetivo apresentava um peso de 69 kg (percentil 90-95), estatura de 137 cm (inferior ao percentil 5) e IMC de 36,8 kg/m², adipomastia, pseudohipogenitalismo, estadio pubertário de Tanner GIII PIII. Sem outras alterações ao exame objectivo.

Estudo analítico com hemograma normal e elevação das transaminases. O estudo endócrino revelou TSH 806,6 uUI/mL (VR: 0,27-4,2 uUI/mL), T4L 0,08 ng/dL (VR: 0,93-1,70 ng/dL), anticorpo anti-tiroglobulina 67,8 UI/mL (VR: 0-40 UI/mL), prolactina 39,2 ng/mL, colesterol total 287 mg/dL, colesterol LDL 200 mg/dL e triglicéridos 337 mg/dL. Realizou radiografia do punho e mão esquerda com idade óssea compatível com 11 anos (3 anos inferior à idade cronológica).

Perante o diagnóstico de hipotireoidismo primário iniciou terapêutica de substituição com levotiroxina 0,1 mg/dia e realizou ecografia tiroideia que revelou padrão de tiroidite. Nos controlos

analíticos posteriores apresentou normalização da função tiroideia, transaminases, prolactina e ficha lipídica.

Ao longo das consultas verificou-se uma perda gradual de peso e recuperação da velocidade de crescimento. Assim, na última consulta em Dezembro de 2012 tinha perdido um total de 14 kg e apresentava uma velocidade de crescimento no último ano de 8 cm.

Caso clínico 4

Adolescente de 15 anos, sexo feminino, enviada à consulta por suspeita de síndrome do ovário poliquístico.

Apresentava história de irregularidades menstruais no último ano (menarca aos 12 anos) e galactorreia com quatro meses de evolução, sem outras queixas associadas. Previamente saudável e não fazia qualquer medicação.

Relativamente aos antecedentes familiares, a mãe apresentava hipotireoidismo, hipertensão arterial e dislipidemia controladas com terapêutica.

Ao exame objetivo apresentava um peso de 77,8 kg (percentil 90-95), estatura de 170 cm (percentil 75-90) e IMC de 26,9 kg/m² (percentil 90-95), acne facial, hiperpigmentação axilar e infra-umbilical e galactorreia. Sem outras alterações ao exame objetivo.

Pedido estudo analítico com hemograma e bioquímica que foi normal. Estudo endócrino com prolactina 64,7 ng/mL, ACTH 53,4 pg/mL (VR: 0-46 pg/mL), cortisol sérico e 17 α -OH-progesterona normais. Realizou ecografia pélvica que foi normal e RM-CE que revelou «adenohipófise com altura aumentada projetando-se na cisterna supra-selar, onde “toca” o quiasma óptico. Na vertente inferior paramediana direita da adenohipófise identifica-se formação arredondada, que tem cerca de 2 mm de diâmetro transversal e 4 mm de diâmetro crâneo-caudal, sugestiva de microadenoma hipofisário.»

Após esclarecimento dos pais acerca da relação custo/tolerância das opções terapêuticas disponíveis (bromocriptina *versus* cabergolina), optou-se por iniciar cabergolina 0,25 mg/sem. Após um mês de tratamento, clinicamente melhor e analiticamente com ACTH e prolactina normalizados, cortisol urinário de 24 horas normal. Na reavaliação seguinte, após três meses de tratamento, já sem galactorreia e ciclos menstruais regularizados, melhoria da hiperpigmentação e estudo visual por campimetria normal. Analiticamente, voltou a objetivar-se aumento da ACTH (69,2 pg/mL), mantendo-se a prolactina dentro de valores normais, pelo que repetiu RM-CE (6 meses após a primeira RM) que se mantinha sobreponível. Controlo analítico posterior com normalização da ACTH. Na RM-CE de controlo, um ano depois, já sem evidência de adenoma hipofisário, pelo que a terapêutica com cabergolina foi suspensa.

Comentários

A prolactina é uma hormona secretada de forma pulsátil pelas células lactotróficas da hipófise anterior, que tem como principal função a indução e manutenção da lactação. O hipotálamo controla os seus níveis séricos através da dopamina, que se liga aos recetores D2 dos lactotrofos, inibindo a sua secreção³. Deste modo, qualquer processo que interfira com a síntese, transporte à glândula pituitária ou ação sobre os recetores da dopamina na hipófise, produz hiperprolactinémia^{1,7}. Dentro dos fatores que induzem a secreção da prolactina encontram-se: os estrogénios, a hormona libertadora de tirotropina (TRH), o fator de crescimento epidérmico e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP)^{3,4}.

As manifestações clínicas da hiperprolactinémia podem ser devidas à ação direta desta hormona nos tecidos ou resultantes da sua ação no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas⁶. Na rapariga, os achados clínicos incluem oligomenorreia, amenorreia,

Tabela 1
Causas de hiperprolactinémia

<i>Fisiológicas</i>
Gravidez e amamentação
Exercício
Sono
Stress
<i>Farmacológicas</i>
Antipsicóticos/Neurolépticos
Antidepressivos
Anti-hipertensores
Anti-histamínicos H2
Agonistas colinérgicos
Bloqueadores dopaminérgicos
Cocaína
Estrogénios
Fármacos depletos de catecolaminas
Inibidores da síntese de dopamina
Inibidores das proteases
Opióides
<i>Patológicas</i>
<i>Compressão/lesão da haste hipotálamo-hipofisária</i>
Granulomas
Infiltrações
Irradiação
Trauma
secção da haste hipofisária, cirurgia supra-selar
Tumores
craniofaringioma, germinoma, meningioma, extensão supra-selar de massa hipofisária, metástases hipotalâmicas
<i>Hipófise</i>
Acromegalia
Hipofisite linfocítica ou massa para-selar
Macroadenoma
Adenoma plurihormonal
Prolactinoma
Cirurgia
Trauma
<i>Doenças sistémicas</i>
Trauma ou cirurgia torácica, herpes zoster
Insuficiência renal crónica
Cirrose
Convulsões
Síndrome do ovário poliquístico
Pseudocirose
<i>Idiopática</i>
<i>Macroprolactinémia</i>

Adaptado da Melmed et al.³.

galactorreia e infertilidade^{1,6}. Enquanto no rapaz pode cursar com ginecomastia, galactorreia, disfunção erétil, diminuição da libido e infertilidade^{1,6}. Pode também manifestar-se como atraso pubertário em ambos os sexos⁶. Devido à maior incidência de macroadenomas em idade pediátrica, principalmente no sexo masculino, os prolactinomas acompanham-se mais frequentemente de sintomas neuro-oftalmológicos (alterações visuais e cefaleias)^{1,6,8,9}.

A sintomatologia causada pela hiperprolactinémia é explicada pela ação da prolactina na interrupção da secreção de hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), que leva à diminuição da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), e consequentemente das hormonas sexuais^{5,6}. A longo prazo, a supressão mantida da secreção de estrogénios poderá inibir o processo de mineralização óssea, conduzindo a osteopenia, osteoporose e a risco aumentado de fraturas^{3,5,6,10}. Como já foi referido, as causas de hiperprolactinémia são várias, sendo necessário realizar um adequado diagnóstico diferencial (tabela 1).

Dentro das causas fisiológicas encontram-se: a gravidez e a amamentação, o sono, o exercício e o stress físico ou emocional¹⁻³.

A iatrogenia também é bastante comum, sendo os fármacos mais frequentemente implicados os antipsicóticos, pela sua ação antagonista dos recetores da dopamina³. Nos dois primeiros casos

clínicos apresentados, a hiperprolactinemia foi causada por fármacos de duas classes distintas – os CO no caso clínico 1 e a risperidona no caso clínico 2. Os efeitos deste último fármaco na elevação dos níveis de prolactina são bem conhecidos; no entanto, o papel dos estrogénios na hiperprolactinemia ainda permanece controverso¹¹. Alguns estudos mostram que 12-30% das mulheres a tomar CO contendo estrogénios podem apresentar elevações ligeiras da prolactina sérica^{3,4,11}. A pista diagnóstica essencial, em ambos os casos, foi estabelecida pela relação temporal estreita entre o início da medicação e o surgimento dos sintomas, bem como pela resolução da clínica e normalização dos níveis de prolactina após a suspensão do fármaco.

Como causas patológicas temos: a insuficiência renal crónica e a cirrose hepática, pela diminuição da *clearance* da prolactina; o hipotireoidismo primário, como ilustrado no caso clínico 3; a síndrome do ovário poliquístico; as lesões da parede torácica, por provável mecanismo de estimulação neuronal; entre outras^{1,3,6}. Nestes casos, o tratamento da patologia de base irá reverter a hiperprolactinemia^{1,3,6}.

Na ausência de qualquer uma destas situações, devemos pensar numa patologia hipotálamo-hipofisária, que não necessariamente um prolactinoma, uma vez que qualquer massa selar ou para-selar que comprima a haste hipofisária pode causar elevação da prolactina^{1,3,4,6}. Se a RM-CE mostrar uma anatomia hipotálamo-hipofisária normal e não for identificada nenhuma causa secundária de hiperprolactinemia, é feito o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática^{1,3,4,6}. Pensa-se que nalguns destes casos, esta situação seja explicada pela presença de microadenomas muito pequenos que não foram visualizados no exame de imagem^{1,2,6}.

Outra causa potencial de hiperprolactinemia é a macroprolactinemia. Sabe-se que cerca de 85% da prolactina circulante é monomérica, podendo também coexistir as formas dimérica (*big prolactin*) e a de alto peso molecular (*big big prolactin* ou macroprolactina), que resultam da polimerização das moléculas de prolactina e subsequente ligação a imunoglobulinas G^{2,12}. Na macroprolactinemia o que se verifica é uma preponderância destas moléculas maiores, biologicamente menos ativas^{2,12}. A caracterização destas três formas é idealmente efetuada por cromatografia de gel filtração, onde a separação ocorre através das diferenças de peso molecular^{2,12}. No entanto, trata-se de um método moroso, trabalhoso, de elevado custo e inadequado para utilização de rotina. Pelo que a técnica de rastreio mais utilizada é a precipitação com polietilenoglicol (PEG), pela sua simplicidade, boa reprodutibilidade e correlação com o método de referência^{2,12}. Esta técnica tem como base a capacidade do PEG para precipitar a prolactina ligada à imunoglobulina (macroprolactina) procedendo-se, após a centrifugação, ao doseamento da prolactina no sobrenadante^{2,12}. Assim, perante um paciente com hiperprolactinemia assintomática deverá excluir-se a macroprolactinemia, para evitar uma abordagem incorreta do paciente, já que são desnecessários exames complementares adicionais e o tratamento não está indicado nesta situação³.

Assim, na avaliação de um paciente com sintomas sugestivos de hiperprolactinemia e elevação da prolactina sérica confirmada, primeiro devem ser excluídas as várias causas possíveis através de uma anamnese detalhada, um exame físico minucioso, teste de gravidez (quando justificado), exames laboratoriais de rotina (função renal e hepática) e função tiroideia^{4,6}. No caso da suspeita recair sobre um fármaco que o doente esteja a tomar, a confirmação pode ser obtida através da suspensão da medicação, o que resultará na normalização dos níveis de prolactina em 3-4 dias^{4,11,13}. Se se tratar de medicação antipsicótica que não possa ser descontinuada, o psiquiatra poderá substituir a medicação por outra que não cause hiperprolactinemia. Se esta última hipótese também não for possível, então deverá ser realizada uma RM-CE para

avaliação da sela turca e exclusão de possível etiologia hipotálamo-hipofisária^{4,6,11}.

Os prolactinomas são pouco frequentes na população infanto-juvenil, sendo classificados de acordo com o tamanho em microadenomas (menos de 10 mm de diâmetro) e macroadenomas (mais de 10 mm de diâmetro)⁶. O seu diagnóstico requer não só a presença de hiperprolactinemia laboratorial, como também a evidência imagiológica de um adenoma pituitário¹. O exame imagiológico de escolha é a RM em detrimento da tomografia axial computadorizada (TAC), uma vez que esta última é menos eficaz no diagnóstico de pequenos adenomas e na definição da extensão dos tumores maiores¹. No entanto, a TAC poderá ser realizada se a RM-CE não estiver disponível ou for contra-indicada¹. Nas crianças com macroprolactinoma, a visão deve ser avaliada por campimetria computadorizada, devido à possibilidade de compromisso do quiasma óptico^{1,6}.

Assim, o achado de uma hiperprolactinemia na presença de um adenoma hipofisário é compatível com o diagnóstico de prolactinoma^{1,6,9}. Contudo, este diagnóstico não é inequívoco, visto que, como anteriormente referido, qualquer massa hipofisária que comprima a haste hipotálamo-hipofisária pode causar hiperprolactinemia^{1,6,9}. Por outro lado, é importante lembrar que em cerca de 10% da população geral se encontra um microadenoma sem qualquer significado (incidentaloma)^{1,4,6,9}. Deste modo, a confirmação empírica do diagnóstico é obtida através da resposta ao tratamento farmacológico^{1,6,9}. Isto é, se ocorrer normalização dos níveis de prolactina e redução do tamanho tumoral ($\geq 50\%$), confirma-se o diagnóstico de prolactinoma^{1,4,6,9}. No caso de se tratar de um adenoma pituitário que não um prolactinoma, também se verifica normalização da prolactina sérica, mas sem redução do volume tumoral^{1,6,9}. No caso clínico 4 evidencia-se a presença de um adenoma hipofisário, que poderá representar um adenoma misto secretor de prolactina e ACTH, uma vez que se verifica uma elevação intermitente dos valores de ACTH, que é uma situação rara^{4,6}. A resposta ao tratamento farmacológico, em termos laboratoriais e imagiológicos, confirma a hipótese de prolactinoma.

Do ponto de vista analítico, a prolactina sérica apresenta, por si só, um elevado valor diagnóstico. Tem-se verificado que valores de prolactina acima do limite normal superior até 100 ng/mL podem ser encontrados em hiperprolactinemias de qualquer etiologia⁶, enquanto níveis acima de 200 ng/mL normalmente indicam a presença de um prolactinoma, cujo tamanho se relaciona diretamente com a concentração sérica de prolactina¹⁴. Os macroprolactinomas, por exemplo, associam-se tipicamente a níveis superiores a 250 ng/mL⁶. Contudo, esta associação entre prolactina sérica e volume tumoral nem sempre é consistente, pelo que podemos deparar-nos com uma situação de macroprolactinoma com níveis de prolactina baixos. Uma razão potencial para esta discrepância é o chamado “hook effect”, que ocorre quando a concentração de prolactina sérica é extremamente elevada, levando à saturação dos anticorpos no ensaio imunoradiométrico, o que causa a falsa diminuição dos níveis de prolactina^{2,6}. Para ultrapassar este efeito, o ensaio deverá ser realizado numa amostra de soro submetida a diluição de 1:100^{2,6} (figura 1).

Assim, perante um paciente com macroadenoma e valores de prolactina não tão elevados como expectável (<200 ng/mL), deve-se excluir o «hook effect», para que seja possível a distinção entre um verdadeiro prolactinoma e um adenoma não funcionante cuja hiperprolactinemia resulta da compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinoma)^{2,3,7}.

Os objetivos do tratamento da hiperprolactinemia são: corrigir os níveis de prolactina para assegurar um normal desenvolvimento pubertário, restabelecer e/ou manter uma adequada função gonadal, reduzir e controlar a massa tumoral hipofisária, assim como permitir a aquisição de um adequado pico de massa óssea e assegurar a fertilidade futura^{1,9}.

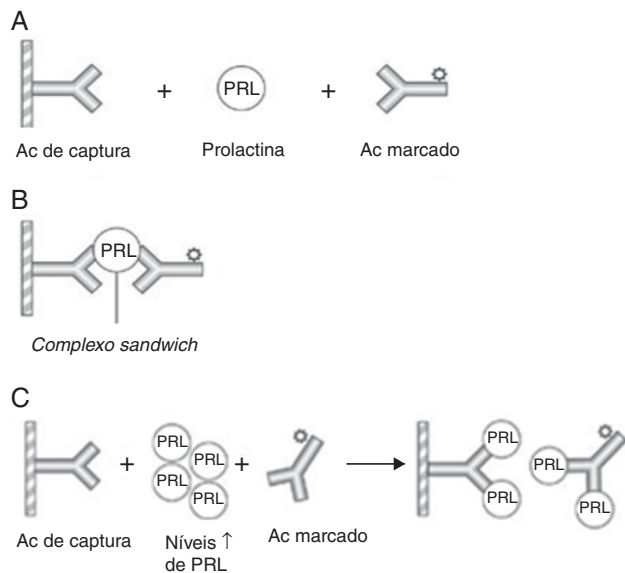


Figura 1. Representação esquemática de um imunoenensaio de dois sítios para a prolactina e do «hook effect»

(A) Utilizam-se dois Acs específicos - o Ac de captura (fixo numa matriz de fase sólida) e o Ac marcado (sinalizador) - que se ligam a diferentes epítomos da PRL formando um *complexo sandwich*. (B) O excesso de Acs marcados não ligados é removido com a fase líquida, restando os *complexos sandwich* que vão emitir um sinal, o qual é diretamente proporcional à concentração de PRL sérica. (C) O «hook effect» verifica-se quando os níveis de PRL são muito elevados causando a saturação de ambos os Acs (de captura e sinalizador), o que impede a formação dos *complexos sandwich* com consequente diminuição da detecção quantitativa da PRL.

PRL: prolactina; Ac: anticorpo.

Adaptado da Smith et al.¹⁶.

Em alguns casos, a vigilância pode ser a única atitude necessária - hiperprolactinémia assintomática e microprolactinomas sem sintomatologia⁷. Isto porque, em 90-95% dos casos os microprolactinomas não aumentam de tamanho, pelo que a supressão do crescimento tumoral não constitui um objetivo^{6,15}. Nos restantes casos, a terapêutica médica com agonistas dopaminérgicos é o tratamento de eleição independentemente do tamanho tumoral⁷.

Os agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina e a cabergolina, são a terapêutica de primeira linha, visto que diminuem os níveis de prolactina e reduzem o tamanho tumoral^{6,15}. Ambos os efeitos são mediados pela ligação aos recetores D2 da dopamina, com consequente inibição da síntese e secreção de prolactina^{9,15}.

A cabergolina tem demonstrado a sua superioridade em termos de tolerância (menos efeitos secundários), comodidade de administração (semi-vida longa: administração uma a 2 vezes/semana), redução da secreção de prolactina, restabelecimento da função gonadal e diminuição do volume tumoral^{3,9}. Também provou a sua eficácia em pacientes que previamente não responderam à bromocriptina, o que poderá ser explicado pela sua maior afinidade pelos recetores dopaminérgicos^{3,9}.

Os efeitos secundários mais frequentes são náuseas, hipotensão postural e confusão mental¹⁵. Estes efeitos poderão ocorrer sobretudo no início do tratamento ou quando a dose terapêutica é aumentada¹⁵. Este problema pode ser contornado iniciando o tratamento com doses pequenas e aumento gradual da dose¹⁵.

A diminuição da prolactina sérica ocorre 2-3 semanas após o início do tratamento com um agonista dopaminérgico^{6,15}. A redução do tamanho tumoral ocorre posteriormente, cerca de 6 semanas após o início do tratamento; no entanto, em alguns pacientes só se verifica após 6 meses ou mais¹⁵. No caso dos macroprolactinomas, também há uma recuperação dos campos visuais^{6,15}.

A resposta à terapêutica é monitorizada através dos níveis séricos de prolactina e da avaliação do tamanho tumoral por RM-CE³.

A prolactina sérica deverá ser avaliada um mês após o início do tratamento e a RM-CE deve ser repetida após um ano (microprolactinoma) ou 3 meses (macroprolactinoma)³. No entanto, a sua realização deve ser antecipada se houver aumento dos níveis de prolactina ou se surgirem novos sintomas³.

Quando a prolactina sérica se mantém dentro da normalidade durante pelo menos um ano associada a uma redução do volume tumoral, a dose do agonista dopaminérgico poderá ser reduzida, desde que a prolactina se mantenha nos níveis normais¹⁵.

O tratamento poderá ser suspenso após 2 anos, desde que se verifique normoprolactinémia e o adenoma não seja visível na RM-CE^{3,15}.

O seguimento inclui a avaliação da prolactina sérica cada 3 meses no primeiro ano e depois anualmente³. A RM-CE tem indicação para ser repetida se houver aumento dos níveis de prolactina³.

Quando a resposta ao agonista dopaminérgico não é adequada, considera-se que o prolactinoma é resistente^{4,6}. Neste caso, as opções terapêuticas passam por aumentar para a dose máxima tolerável, substituir por outro agonista dopaminérgico, considerar a cirurgia e mais raramente, a radioterapia^{4,6}. Assim, a opção cirúrgica - cirurgia transesfenoidal - só deve ser considerada se intolerância aos agonistas dopaminérgicos e nos adenomas resistentes à terapêutica médica^{3,4,15}.

Os casos clínicos descritos demonstram a importância da realização de um adequado diagnóstico diferencial perante uma situação de hiperprolactinémia. Assim, só após realização de história clínica, exame físico completo e exclusão de doenças sistémicas, é que se deverá pensar na patologia tumoral⁴. A relevância do correto diagnóstico também se prende com a escolha do tratamento adequado, visto que a situação poderá ser facilmente revertida com medidas simples, como suspender um fármaco ou fazer terapêutica de substituição no caso do hipotireoidismo. Além disso, a decisão entre tratar com agonistas dopaminérgicos ou tratar cirurgicamente representa, respetivamente, o tratamento de escolha para os prolactinomas e adenomas hipofisários não produtores de prolactina.

Realça-se também a importância da instituição atempada da terapêutica para correção das consequências hormonais^{2,14}.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

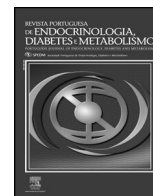
Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Fideleff H, Suárez M, Lano M, Sequera A, Ruibal G, Boquete H. Hiperprolactinemia en niños y adolescentes, conceptos e interrogantes actuales. Rev Arg Endocrinol Metab. 2007;44:94–106.
2. Vilar L, Naves L, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47:347–57.
3. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273–88.

4. Mancini T, Casanueva F, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:67–99.
5. Carvalho M, Góis C. Hiperprolactinémia em doentes psiquiátricos. *Acta Med Port*. 2011;24:1005–12.
6. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65:265–73.
7. Torres E, Reyes R, Fernández-García D, Alonso G. Hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:59–64.
8. Eren E, Yapici S, Çakir E, Ceylan L, Saglam H, Tarim O. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Ped Endocrinol*. 2011;3:65–9.
9. Fideleff H, Boquete H, Suárez M, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res*. 2009;72:197–205.
10. Tarroso M, Almeida J, Lontro R, Marques C, Miguel T, Lobo C, et al. Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo. *Acta Pediatr Port*. 2010;41:111–6.
11. Molitch M. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1050–7.
12. Veloza A, Prazeres S. Prolactina e laboratório. *Acta Med Port*. 2011;24(S4):1029–34.
13. Rosenbloom A. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010:1–6.
14. Serri O, Chik C, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;575–81.
15. Snyder P. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. UpToDate. 2012 [updated 2014 Feb 04].



Caso clínico

Síndrome de Cushing cíclica – apresentação de um caso clínico e revisão da literatura



Henrique Vara Luiz*, Tiago Nunes da Silva, Isabel Manita, Luísa Raimundo e Jorge Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de dezembro de 2014

Aceite a 18 de março de 2015

On-line a 26 de junho de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de Cushing cíclica

Hiper-cortisolismo

Adenoma hipofisário

Doença de Cushing

Cateterismo dos seios petrosos inferiores

Cirurgia transfenoidal

R E S U M O

A síndrome de Cushing cíclica (SCC) é rara e caracteriza-se por episódios de hiper-cortisolismo, intercalados com períodos de secreção normal de cortisol. É diagnosticada pela identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol. Os autores descrevem um caso de SCC, alertando para os seus desafios e particularidades, e realizam uma revisão da literatura.

Doente do sexo feminino, 32 anos, com clínica de hiper-cortisolismo e avaliação analítica compatível com síndrome de Cushing. No estudo etiológico obteve-se hormona adrenocorticotrófica (ACTH) doseável (45 pg/mL), frenação < 50% do cortisol na prova de dexametasona 8 mg (44%) e resposta excessiva de ACTH (96%) e cortisol (63%) na prova de CRH. A ressonância magnética nuclear selar foi sugestiva de microadenoma hipofisário. Para confirmação de doença de Cushing foi programado cateterismo dos seios petrosos inferiores, sem confirmação prévia de hiper-cortisolismo. Obteve-se um gradiente de ACTH central/periférico pós CRH < 3, inconclusivo para causa hipofisária. Os exames de localização de tumor ectópico foram negativos. Dada a incerteza diagnóstica, optou-se inicialmente por vigilância laboratorial, identificando-se mais de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol, sugerindo o diagnóstico de SCC. A clínica foi flutuante, coincidindo com os períodos de hiper-cortisolismo. Decidiu-se então por cirurgia transfenoidal e o exame histológico foi compatível com adenoma hipofisário positivo para ACTH. Constatou-se remissão da doença.

Os autores alertam para a importância de requisitar doseamentos laboratoriais frequentes quando se suspeita de SCC, com o objetivo de identificar picos e vales na produção de cortisol. No momento de realização do cateterismo, a doente provavelmente estaria numa fase de produção normal de cortisol, o que condicionou o resultado inconclusivo e o atraso no diagnóstico e terapêutica. O estudo etiológico deve ser efetuado durante uma fase de excesso de cortisol, exigindo confirmação analítica prévia.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cyclic Cushing's syndrome: case report and review of the literature

A B S T R A C T

Cyclic Cushing's syndrome (CCS) is a rare disorder, characterized by episodes of hypercortisolism, interspersed by periods of normal cortisol secretion. Its diagnosis is made by identifying 3 peaks and 2 troughs of cortisol production. The authors report a case of CCS, addressing its challenges and features, and perform a review of the literature.

A 32-year-old woman presented with clinical signs of hypercortisolism and biochemical evaluation was consistent with Cushing's syndrome. Tests to define its cause revealed a detectable adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (45 pg/mL), < 50% cortisol decrease following high dose dexamethasone suppression test (44%) and exaggerated response of ACTH (96%) and cortisol (63%) after CRH stimulation test. Pituitary magnetic resonance imaging identified a pituitary microadenoma. To confirm the diagnosis of Cushing's disease, an inferior petrosal sinus sampling was scheduled without prior confirmation of hypercortisolism. An ACTH petrosal sinus/peripheral ratio < 3 after CRH administration was found, inconclusive for a

Keywords:

Cyclic Cushing's syndrome

Hyper-cortisolism

Pituitary adenoma

Cushing's disease

Inferior petrosal sinus sampling

Transsphenoidal surgery

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: hvaraluiz@gmail.com (H. Vara Luiz).

pituitary origin. Exams to localize an ectopic tumor were negative. Owing to the diagnostic uncertainty, the authors initially decided to monitor the patient and identified more than 3 peaks and 2 troughs of cortisol production, suggesting the diagnosis of CCS. Clinical signs were fluctuating and appeared during periods of hypercortisolism. We then decided to perform a transsphenoidal surgery and histological examination revealed an ACTH positive pituitary adenoma. Disease remission was achieved.

The authors highlight the need of frequent laboratory measurements when CCS is suspected, to identify peaks and troughs of cortisol production. When sampling was performed, the patient would probably be in a period of normal cortisol production, contributing to the inconclusive result and the delay in proper diagnosis and therapy. Tests used to determine the cause of CCS should be carried out during a period of cortisol excess, requiring prior confirmation of hypercortisolism.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Cushing (SC) resulta da exposição prolongada dos tecidos a níveis inapropriadamente elevados de glicocorticóides. A causa mais frequente é a administração exógena de substâncias contendo glicocorticóides. O hipercortisolismo endógeno é raro (incidência anual 2–3 casos por milhão de habitantes)^{1,2} e apresenta várias etiologias, nomeadamente hipofisária (doença de Cushing), suprarrenal e tumor ectópico. A clínica é variada e pouco específica, salientando-se: estrias purpúreas, pletora facial, equimoses fáceis, miopatia proximal, aumento ponderal, irregularidades menstruais, hirsutismo, hipertensão arterial, entre outros. Quando há suspeita de SC, deve ser efetuada uma marcha diagnóstica com o objetivo de identificar a síndrome e definir a sua causa. A terapêutica adequada permite reduzir a morbidade e a mortalidade associadas^{3,4}.

A síndrome de Cushing cíclica (SCC) é uma variante rara da SC, caracterizada por episódios de hipercortisolismo, intercalados com períodos de secreção normal de cortisol⁵. O seu diagnóstico é complexo e exige doseamentos laboratoriais frequentes, sendo efetuada pela identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol^{5,6}.

Os autores descrevem um caso de SCC, alertando para os desafios e particularidades deste diagnóstico, e realizam uma revisão da literatura.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 32 anos, caucasiana, secretária, com um filho (6 anos), referenciada à consulta de Endocrinologia do Hospital Garcia de Orta, em novembro/2000, por quadro clínico com 7 anos de evolução, caracterizado por aumento ponderal de 16 kg (57 para 73 kg), distribuição centrípeta da gordura corporal e equimoses fáceis. Negava aumento da pilosidade, acne, irregularidades menstruais, astenia, mialgias ou outra sintomatologia associada. Sem antecedentes pessoais e familiares valorizáveis. Não fazia qualquer tipo de medicação. Ao exame objetivo: peso 73 kg; altura 168 cm; índice de massa corporal 25,9 kg/m²; pressão arterial 127/64 mmHg; frequência cardíaca 85/minuto. Clínica sugestiva de hipercortisolismo, nomeadamente pletora facial e face em lua-cheia; sem estrias purpúreas, equimoses, hirsutismo, nem outras alterações relevantes (fig. 1).

Analicamente, destacava-se aumento do cortisol livre urinário (CLU) de 24 horas em 2 doseamentos (147,5 e 115,5 µg [15–90]), ausência de ritmo circadiano de cortisol sérico (matinal 14,2 µg/dL [5–30], noturno 13,9 µg/dL [$< 7,5$]), bem como ausência de frenação adequada do cortisol sérico nas provas de dexametasona 1 mg, 2 mg e 2 mg com CRH, 8,1 µg/dL [$< 1,8$], 9,5 µg/dL [$< 1,4$] e 14,2 µg/dL [$< 1,4$], respetivamente.

Estes aspetos confirmaram SC, procedendo-se subsequentemente à identificação da sua etiologia. Obteve-se hormona adrenocorticotrófica (ACTH) doseável de 45 pg/mL, frenação $< 50\%$

do cortisol sérico na prova de dexametasona 8 mg (basal 15,8 µg/dL, final 8,8 µg/dL, frenação 44%) e resposta excessiva de ACTH e cortisol na prova de CRH (ACTH basal 47,7 pg/mL, pico de ACTH aos 15 minutos 93,7 pg/mL, correspondendo a aumento de 96%; cortisol basal 14,1 µg/dL, pico de cortisol aos 30 minutos 23 µg/dL, traduzindo-se em aumento de 63%). Foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN) selar, sugestiva de microadenoma hipofisário lateral direito com elevação do bordo hipofisário, sem alteração do sinal antes e após contraste (fig. 2). Restante função hipofisária e androgénios sem alterações.

Embora o quadro fosse sugestivo de doença de Cushing, a supressão $< 50\%$ na prova de dexametasona 8 mg levou à realização de cateterismo dos seios petrosos inferiores em fevereiro/2002, sem confirmação prévia de hipercortisolismo. Apesar do gradiente de ACTH central esquerdo/periférico basal ser > 2 , o gradiente pós CRH < 3 levou os autores a questionarem o diagnóstico de doença de Cushing (tabela 1). O Octreoscan e a tomografia computadorizada (TC) torácica foram negativos para tumor ectópico e a TC das glândulas suprarrenais identificou discreto esboço nodular bilateral.

Dada a dúvida etiológica, optou-se inicialmente por vigilância clínica e analítica, com monitorização do CLU. Entre julho/2002 e setembro/2005 ocorreram períodos de hipercortisolismo bioquímico, alternando com valores dentro da normalidade. Foi possível a identificação de 3 picos e 2 vales, sugerindo o diagnóstico de



Figura 1. Fotografia inicial da doente. Presença de pletora facial e face em lua-cheia (novembro/2000).

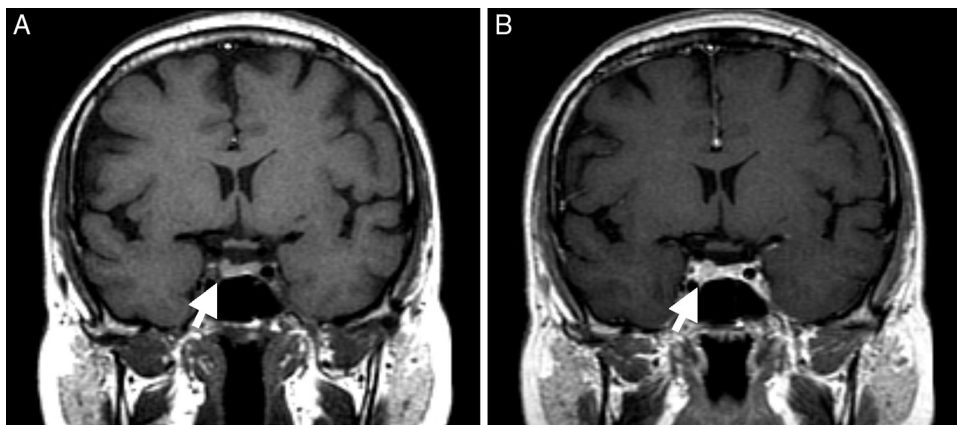


Figura 2. Imagens de ressonância magnética nuclear selar em plano coronal T1 sem (A) e com gadolínio (B). Identifica-se microadenoma na hemi-hipófise direita (seta), com elevação do bordo hipofisário, sem alteração do sinal antes e após contraste.

Tabela 1

Doseamentos de ACTH (pg/mL) no cateterismo dos seios petrosos inferiores com CRH. Apesar do gradiente de ACTH central esquerdo/periférico basal ser > 2, obteve-se um gradiente pós CRH < 3. SPI: seio petroso inferior

	SPI direito	SPI esquerdo	Veia periférica	SPI direito/veia periférica	SPI esquerdo/veia periférica
Basal	48	98	25,9	1,9	3,8
5 minutos	89,1	65,8	44,3	2	1,5
10 minutos	81,9	82,9	55,5	1,5	1,5
15 minutos	87,9	90,7	54,6	1,6	1,7

ACTH: hormona adrenocorticotrófica; CRH: hormona libertadora de corticotropina.

SCC (fig. 3). A presença de sintomas e sinais da SC, nomeadamente aumento ponderal, plethora facial e face em lua-cheia, foi flutuante, coincidindo com os períodos de elevação do cortisol (fig. 4).

Decidiu-se por cirurgia por via transesfenoidal do adenoma da hemi-hipófise direita, efetuada em outubro/2005, sem complicações no pós-operatório. O exame histológico foi compatível com adenoma hipofisário com marcação imuno-histoquímica para ACTH e negativo para hormona de crescimento, prolactina, hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante e hormona

estimuladora da tiróide. A doente foi medicada com hidrocortisona 15 mg/dia, com redução progressiva da dose, suspendendo cortico-terapia 16 meses após a intervenção cirúrgica (fevereiro/2007).

Desde então observou-se regressão progressiva do quadro clínico com perda ponderal de 20 kg e ausência de estigmas de hipercortisolismo (fig. 5). Apresenta-se em remissão da doença de Cushing, com valores normais de CLU de 24 horas (último doseamento 24 µg/dL [10-60]), ritmo circadiano de cortisol mantido, função hipofisária basal preservada e RMN selar sem evidência de adenoma.

Discussão

A SCC foi descrita pela primeira vez por Bailey em 1971, numa doente com SC ectópico⁷. Desde então outros casos foram publicados e uma revisão de 2007 identificou 65 casos na literatura⁵.

Encontram-se várias designações desta entidade, nomeadamente cíclica, periódica, intermitente, flutuante, variável, episódica e imprevisível^{5,8}. Os episódios de hipercortisolismo clínico e/ou bioquímico podem ser regulares ou irregulares, sendo intercalados por períodos, com duração variável, de secreção normal de cortisol ou mesmo de hipocortisolismo⁵.

A fisiopatologia da SCC é desconhecida. Alguns autores defendem que o hipercortisolismo intermitente está associado a episódios espontâneos de necrose/hemorragia tumoral⁹⁻¹¹. Outras hipóteses foram propostas, nomeadamente a existência de *feedback* negativo do cortisol sob a ACTH tumoral¹², bem como a possível variabilidade periódica de estímulos hipotalâmicos condicionando maior ou menor secreção de ACTH^{5,13}. No entanto, o mecanismo exato continua por definir¹⁴.

A clínica é variada, podendo o doente apresentar-se com sinais e sintomas constantes ou flutuantes coincidindo com os episódios de hipercortisolismo laboratorial. Numa minoria de casos não há evidência da clínica sugestiva de SC^{5,8}.

Shapiro et al. classificaram os doentes com SCC em 4 categorias de acordo com o padrão de hipersecreção de cortisol (regular ou

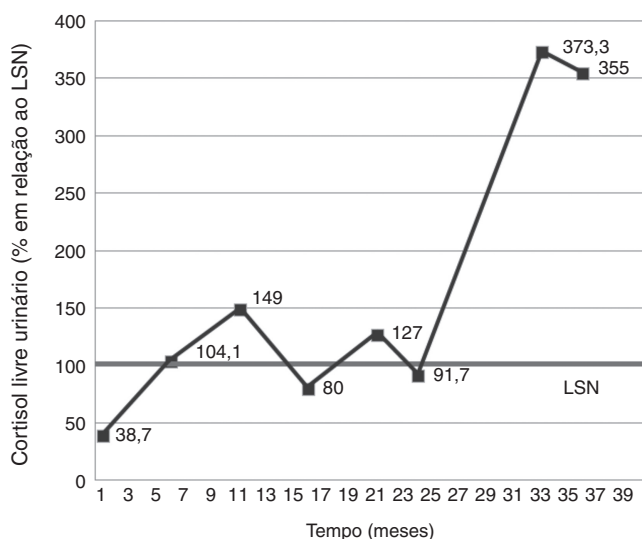


Figura 3. Doseamentos de cortisol livre urinário de 24 horas, entre julho/2002 (mês um) e setembro/2005 (mês 39). Uma vez que os resultados foram obtidos de laboratórios diferentes, optou-se por apresentar o valor de cortisol em relação ao respetivo limite superior de normalidade (LSN). Observaram-se períodos de hipercortisolismo, alternando com valores normais. Foi possível a identificação de 3 picos e 2 vales, sugerindo o diagnóstico de síndrome de Cushing cíclica.



Figura 4. Fotografias da doente durante o seguimento. A) Ausência de clínica associada à síndrome de Cushing, correspondendo a um período de secreção normal de cortisol (julho/2002). B) Presença de algumas das características da síndrome, nomeadamente aumento ponderal, pletora facial e face em lua-cheia, em fase de hipercortisolismo laboratorial (maio/2003).

irregular) e a presença ou ausência de flutuações concomitantes do quadro clínico¹⁵.

A avaliação do SCC exige doseamentos laboratoriais frequentes. São preferencialmente utilizados o CLU de 24 horas e/ou o cortisol salivar noturno, com identificação de valores elevados (picos), alternando com resultados normais ou baixos (vales)^{3,5,16}. As provas de dexametasona não estão recomendadas dado podem originar uma resposta paradoxal de cortisol^{6,17}. Um estudo recente sugere que o doseamento de cortisol no cabelo pode vir a ser uma ferramenta útil no diagnóstico de SCC¹⁸.

Deve suspeitar-se desta entidade em doentes com sinais/sintomas típicos, mas com resultados analíticos normais ou discrepantes, bem como em casos assintomáticos com dados laboratoriais sugestivos de excesso de cortisol⁵. O diagnóstico diferencial

inclui quadros ligeiros de SC, SC subclínica, pseudo-Cushing, SC mediada por recetores aberrantes, SC factícia e resistência aos glicocorticóides^{5,19}.

Os critérios de diagnóstico de SCC atualmente aceites incluem a identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol^{5,6}. No entanto, esta variabilidade pode ser difícil de identificar, especialmente em doentes com vales de cortisol muito longos, condicionando um atraso no diagnóstico e consequente aumento da morbilidade e mortalidade associadas à SC^{5,8}. Daí a importância de repetir a avaliação laboratorial ao longo do tempo em doentes com suspeita de SCC. Sempre que possível deve proceder-se à determinação analítica durante períodos de hipercortisolismo clínico³.

Veletz et al. sugeriram um protocolo de rastreio de SCC baseado na realização de 4 doseamentos dos seguintes parâmetros: CLU de 24 horas, cortisol salivar noturno, cortisol sérico e ACTH durante períodos de hipercortisolismo clínico. Resultados negativos nas 4 determinações excluem a presença de SCC, exceto quando a suspeição permanece elevada. Resultados intermitentemente positivos podem sugerir a presença de SCC, justificando avaliação adicional²⁰.

A SCC tem sido referida como rara, mas acredita-se que a dificuldade no diagnóstico possa levar a que seja subdiagnosticada. Alguns estudos avaliaram doentes com SC e demonstraram a presença de produção cíclica de cortisol em 15-40%^{5,8}.

As provas e os exames efetuados na determinação da etiologia são semelhantes à SC em geral. Uma particularidade da SCC está relacionada com a obrigatoriedade de confirmar hipercortisolismo, por exemplo com CLU, antes do estudo etiológico^{5,8,19}. No caso da doente descrita não foi previamente confirmado hipercortisolismo e provavelmente estaria numa fase de produção normal de cortisol na altura do cateterismo, o que condicionou o resultado inconclusivo do exame e o atraso no correto diagnóstico e sua terapêutica.

A SCC na doente só foi confirmada posteriormente, durante o período de *follow-up* que se seguiu à indefinição etiológica. Foram identificados mais do que 3 picos e 2 vales de CLU, com manifestação das características clínicas típicas da SC nas fases de produção aumentada de cortisol. A decisão pela cirurgia



Figura 5. Fotografia da doente 6 anos após cirurgia (2011). Perda ponderal de 20 kg e desaparecimento dos estigmas de hipercortisolismo.

transfenoidal foi acertada, uma vez que o resultado histológico confirmou doença de Cushing e a doente se encontra em remissão. Além da remoção tumoral completa e normalização analítica, ocorreu franca melhoria clínica.

Meinardi et al.⁵ reviram as características dos 65 doentes com SCC descritos na literatura. Observou-se uma predominância do sexo feminino (3:1), manifestando-se mais frequentemente na 5.ª década de vida. A maioria dos doentes (94%) apresentava pelo menos 2 sinais/sintomas típicos da SC. Doença de Cushing foi identificada em 35 casos (54%), tumor ectópico em 17 casos (26%), causa suprarrenal em 7 casos (11%), sendo a etiologia desconhecida em 6 casos (9%); estes aspetos diferem da SC em geral pela maior prevalência de tumor ectópico na variante cíclica, principalmente tumores carcinóides.

Alexandraki et al.⁸ identificaram um padrão cíclico em 30 (15%) de 201 indivíduos com doença de Cushing e procederam à comparação das características entre os doentes classificados como cíclicos e não-cíclicos. Embora nenhum factor fosse específico de doença cíclica, foi encontrada uma associação entre este subgrupo de doentes e uma maior frequência do sexo feminino, idade mais avançada, maior período de *follow-up* e menor taxa de identificação histológica do adenoma.

O tratamento da SCC é semelhante à da SC não-cíclica e depende da etiologia. Alguns estudos indicam que os indivíduos com doença de Cushing cíclica, submetidos a intervenção neurocirúrgica, apresentam taxas de remissão mais baixas e taxas de recorrência mais elevadas do que aqueles com doença não-cíclica²¹. No entanto, esta diferença não parece ter significado estatístico e não está provado que o padrão cíclico de hiper cortisolismo condicione o prognóstico^{5,8}. Embora alguns autores refiram remissão da doença com terapêutica médica, nomeadamente bromocriptina^{21–23} e valproato de sódio¹³, a cirurgia transfenoidal continua a ser a terapêutica de eleição na maioria destes casos. Outro dos aspetos a que devemos estar atentos é que a redução bioquímica após terapêutica pode não refletir remissão, mas sim corresponder a um período de secreção normal de cortisol^{8,19}. Os doentes devem ser seguidos regularmente por longos períodos de tempo para detetar precocemente eventuais recidivas.

Em conclusão, apresenta-se uma doente com SCC causada por adenoma hipofisário secretor de ACTH. Em caso de suspeição, alerta-se para a importância de requisitar doseamentos laboratoriais frequentes com o objetivo de identificar picos e vales na produção de cortisol. O estudo etiológico de SCC deve ser efetuado durante uma fase de excesso de cortisol, exigindo confirmação analítica prévia. O diagnóstico e a terapêutica precoces são fundamentais e proporcionam remissão da doença na maioria dos casos, diminuindo a morbidade e mortalidade associadas à SC.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

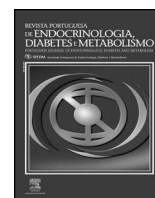
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores receberam uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo para apresentação deste caso clínico no Congresso Americano de Endocrinologia em 2013 (ENDO 2013: The Endocrine Society's 95th Annual Meeting & Expo).

Bibliografia

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:479–84.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:117–23.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526–40.
4. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 497–515.
5. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: A clinical challenge. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:245–54.
6. Brown RD, van Loon GR, Orth DN, Liddle GW. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: One explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:445–51.
7. Bailey RE. Periodic hormonogenesis - a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;32:317–27.
8. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:1011–8.
9. Thorner MO, Martin WH, Ragan GE, MacLeod RM, Feldman PS, Bruni C, et al. A case of ectopic ACTH syndrome: Diagnostic difficulties caused by intermittent hormone secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;99:364–70.
10. Mantero F, Scaroni CM, Albiger NM. Cyclic Cushing's syndrome: An overview. *Pituitary*. 2004;7:203–7.
11. Alarifi A, Alzahrani AS, Salam SA, Ahmed M, Kanaan I. Repeated remissions of Cushing's disease due to recurrent infarctions of an ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Pituitary*. 2005;8:81–7.
12. Estopiñán V, Varela C, Riobo P, Dominguez JR, Sancho J. Ectopic Cushing's syndrome with periodic hormonogenesis - a case suggesting a pathogenetic mechanism. *Postgrad Med J*. 1987;63:887–9.
13. Beckers A, Stevenaert A, Pirens G, Flandroy P, Sulon J, Hennen G. Cyclical Cushing's disease and its successful control under sodium valproate. *J Endocrinol Invest*. 1990;13:923–9.
14. Albiger NM, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's syndrome: An overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1253–60.
15. Shapiro MS, Shenkman L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med*. 1991;79:351–63.
16. Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: An update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:317–22.
17. Liberman B, Wajchenberg BL, Tambascia MA, Mesquita CH. Periodic remission in Cushing's disease with paradoxical dexamethasone response: An expression of periodic hormonogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:913–8.
18. Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide IJ, Geerdink EA, de Jong FH, et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: Measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1836–43.
19. Krysiak R, Kedzia A, Okopień B. Cyclic Cushing's syndrome. *Acta Clin Belg*. 2012;67:30–3.
20. Velez DA, Mayberg MR, Ludman WH. Cyclic Cushing syndrome: Definitions and treatment implications. *Neurosurg Focus*. 2007;23:E4.
21. Yasuda K, Miura K. Unique type of Cushing's disease in clinical profile: Cyclic Cushing's syndrome and Cushing's disease with favorable outcome to a high daily dose of bromocriptine. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994;70:11–6, em japonês.
22. Adachi M, Takayanagi R, Yanase T, Sakai Y, Ikuyama S, Nakagaki H, et al. Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. *Intern Med*. 1996;35:207–11.
23. Mercado-Asis LB, Murayama M, Yamakita N, Morita H, Mune T, Yasuda K, et al. Cortisol-suppressible dexamethasone-nonsuppressible cyclic Cushing's disease with evidence of clinical and biochemical remission with bromocriptine. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:315–24.



Caso clínico

Apoplexia hipofisária no serviço de urgência

Carolina Moreno*, Leonor Gomes, Isabel Paiva, Luísa Ruas e Francisco Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HUC), Coimbra, Portugal



INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de setembro de 2014

Aceite a 17 de dezembro de 2014

On-line a 11 de abril de 2015

Palavras-chave:

Apoplexia hipofisária

Tumor hipofisário clinicamente não
funcionante

Hipopituitarismo

R E S U M O

A apoplexia hipofisária é uma patologia rara, com uma incidência estimada entre 0,6 e 16,8% na população geral (nos adenomas da hipófise entre 2 e 7%), dada a variabilidade de apresentação clínica e dificuldade diagnóstica. No Serviço de Urgência, sintomas inespecíficos podem atrasar a correta abordagem diagnóstica e terapêutica e aumentar o risco de insuficiência adrenocortical aguda potencialmente fatal.

Os autores descrevem o caso de um doente de 77 anos com uma apresentação clínica inicial invulgar e sem confirmação imagiológica do enfarte agudo hipofisário nas primeiras 24 horas. Os sintomas decorrentes do hipopituitarismo e a análise dos antecedentes patológicos contribuíram de forma decisiva para o diagnóstico.

Salienta-se a necessidade de um alto nível de suspeição clínica para uma abordagem correta e terapêutica a tempo, para evitar uma crise adrenocortical. Em casos de déficits neuro-oftalmológicos, a intervenção cirúrgica precoce permite recuperação sem sequelas definitivas. A substituição dos setores hipofisários deficitários é essencial e habitualmente permanente.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pituitary apoplexy at the emergency department

A B S T R A C T

Pituitary apoplexy is a rare condition, with an estimated incidence of 0.6-16.8% in general population (between 2 and 7% in pituitary adenomas), as a result of a variable clinical presentation and several diagnostic challenges. In the Emergency Department, non-specific symptoms can delay the diagnosis and the emergency therapy, increasing the risk of a life-threatening acute adrenal insufficiency.

The authors report a 77-year-old patient with an unusual clinical presentation and without confirmation of the pituitary infarction in the first 24 hours. The hypopituitarism and the patient's personal history contributed to the correct diagnosis.

A high degree of clinical suspicion is needed to implement urgent supportive measures and prevent an adrenal crisis. When neuro-ophthalmic deficits occur, neurosurgical decompression allows a full recovery without permanent sequelae. Substitution therapy for the pituitary deficits is essential and usually permanent.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Pituitary apoplexy

Clinically non-functioning pituitary tumor

Hypopituitarism

* Autor para correspondência: Endereço Postal: Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal, Tel.: +00351239400400/00351919836253.

Correios eletrónicos: carolinamoreno@sapo.pt, endocdiab@huc.min.saude.pt (C. Moreno).

Introdução

A apoplexia hipofisária é provocada pelo enfarte ou pela hemorragia súbita da hipófise.^{1,2} Ocorre mais frequentemente num adenoma hipofisário pré-existente, embora também possa acontecer numa glândula estruturalmente normal.² Não é claro que a sua prevalência seja diferente consoante o tipo histológico do adenoma, mas os macroadenomas (tumores com diâmetro superior a 10 mm) parecem apresentar um risco superior.³

A sua apresentação clínica pode ser aguda, com cefaleia, oftalmoplegia, déficits neurológicos, coma ou até mesmo morte, ou então desenvolver-se insidiosamente, com sintomas subagudos, durante dias ou semanas.^{4,5} Como se trata de uma emergência neuroendócrina, o diagnóstico precoce é crucial mas nem sempre fácil, uma vez que os sintomas clássicos estão presentes apenas em 3% dos doentes, como reportam algumas séries.⁵ Dessa forma, sinais e sintomas de hipopituitarismo são um indicador importante, por não estarem tão frequentemente presentes nas patologias que fazem diagnóstico diferencial com a apoplexia hipofisária: hemorragia subaracnoide, meningite, encefalite, trombose do seio cavernoso, tumores selares e parasselares. A prioridade é reconhecer a insuficiência adrenocortical aguda, por se tratar da principal causa de morte na apoplexia hipofisária.^{1,5}

Dado o dilema diagnóstico, métodos imagiológicos são invariavelmente necessários. A tomografia computadorizada (TC) é o exame de primeira linha e a ressonância magnética (RM) o método com maior acuidade, que permite a confirmação do diagnóstico em 90% dos casos.⁶

O tratamento divide-se em duas fases: medidas de apoio imediatas e abordagem conservadora ou cirúrgica em médio prazo. Inicialmente, a corticoterapia endovenosa deve ser administrada sempre que haja suspeita clínica. Nunca deixar um doente hemodinamicamente instável aguardar pela confirmação laboratorial de hipopituitarismo.^{2,7} Após o tratamento inicial, ainda é controverso se a neurocirurgia tem lugar e quando será mais apropriada. É necessário ter em conta parâmetros endócrinos, neurológicos, oftalmológicos e neurocirúrgicos. Não existem, até a data, critérios clínicos baseados na evidência que permitam definir em que doentes será apropriada a descompressão cirúrgica. Essa decisão fica a cargo da situação do doente em causa e do bom-senso clínico da equipa multidisciplinar que o acompanha.²

Caso clínico

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino de 77 anos que recorreu ao Serviço de Urgência por cefaleia com cerca de 12 horas de duração, holocraniana e persistente, que condicionou náuseas. Antecedentes pessoais patológicos de macroadenoma hipofisário clinicamente não funcionante (1,3 cm de diâmetro na última avaliação imagiológica por RM selar, feita 18 meses antes) e hipertensão arterial. O adenoma hipofisário tinha sido diagnosticado havia dois anos e meio, sob a forma de incidentaloma, após a feitura de TC num episódio de suspeita de acidente isquémico transitório. Nas avaliações seriadas em consulta de tumores hipofisários, mantinha-se totalmente assintomático e sem déficit campimétrico após estudo neuro-oftalmológico por campimetria. Estava medicado com bromocriptina 2,5 mg/id, que cumpria havia dois anos, e amlodipina + valsartan 5 + 80 mg/id. O exame neurológico não mostrava alterações, a avaliação laboratorial sumária era normal e a TC evidenciava “lesão intrasselar compatível com macroadenoma, espontaneamente hiperdenso, homogêneo” (fig. 1). Foi medicado com metoclopramida 10 mg e.v., com melhoria sintomática. Teve alta com o diagnóstico de “disfunção vestibular *minor*”.

Após 48 horas recorreu novamente ao Serviço de Urgência, com náuseas e vômitos alimentares, febre e prostração. Apresentava pressão arterial de 90/45 mmHg, lentificação cognitiva, proptose do olho esquerdo com ptose palpebral, parésia dos III, IV e V pares cranianos esquerdos, parésia facial direita e hemianopsia bitemporal em exame campimétrico por confrontação. Analiticamente a proteína C reativa era de 8 mg/dL (< 0,5) e os leucócitos eram de $11,3 \times 10^9/L$,⁴⁻¹⁰ sem outras alterações laboratoriais referenciáveis; a TC referia “dimensões do macroadenoma hipofisário sobreponíveis, com densidade hemática no polo superior da lesão, relacionável com apoplexia hipofisária” (fig. 2). Após colheitas para



Figura 1. TC-CE no momento da admissão que revela lesão intrasselar compatível com macroadenoma, espontaneamente hiperdenso e homogêneo.

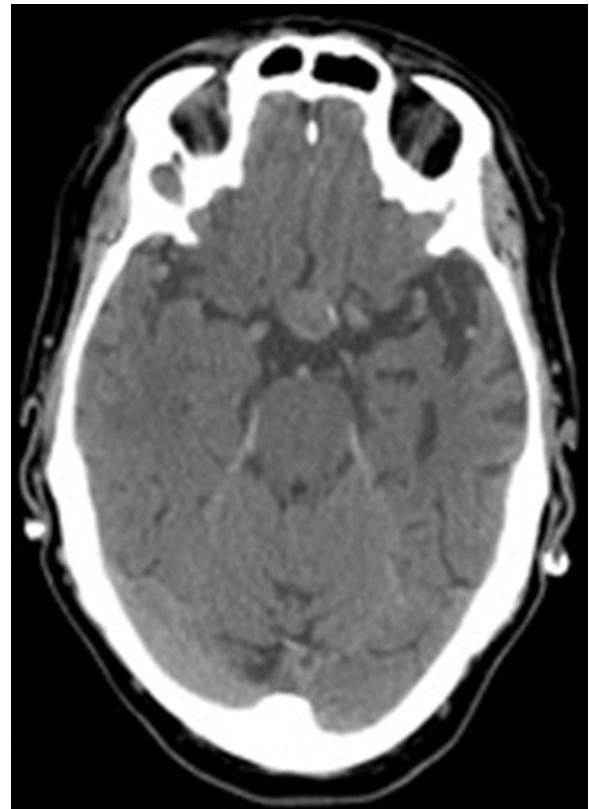


Figura 2. TC-CE após 48 horas que mostra macroadenoma hipofisário de dimensões sobreponíveis, mas com densidade hemática no polo superior da lesão, relacionável com apoplexia hipofisária.

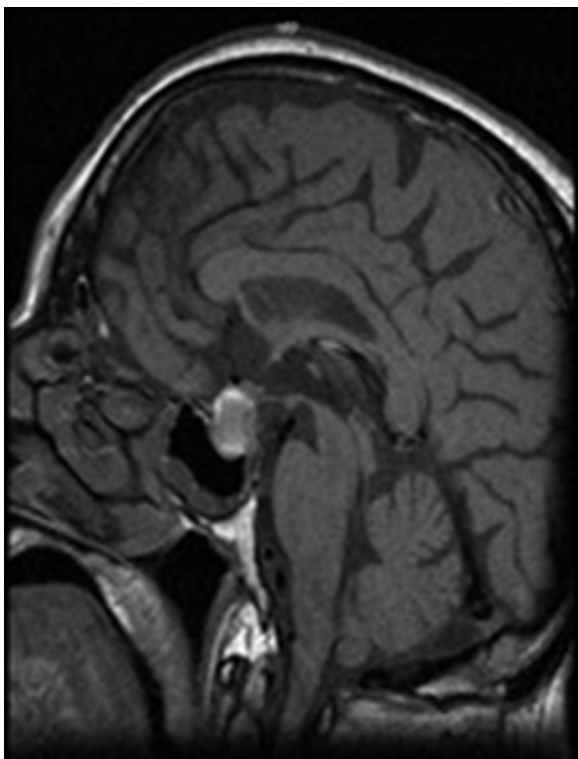


Figura 3. RM selar, no quarto dia de internação que evidencia aumento das dimensões da lesão (de 1,3 cm para 1,7 cm), com compressão da haste hipofisária e quiasma óptico.

doseamentos hormonais, foi administrada hidrocortisona 100 mg e.v. em bólus e posteriormente de 6/6 horas.

Considerou-se como principal hipótese de diagnóstico a apoplexia hipofisária, mas sem possibilidade de excluir totalmente eventual patologia infecciosa do SNC. Dessa forma, enquanto se aguardava esclarecimento total do quadro, foi inicialmente internado no Serviço de Infectologia, onde fez estudo microbiológico de sangue, urina e líquido céfalo-raquídeo (que veio a revelar-se totalmente negativo) e iniciou antibioticoterapia empírica de largo espectro e antivírico em doses meníngeas. Foi ainda feita angio-TC cerebral que excluiu trombose do seio cavernoso.

Ao terceiro dia de internamento foi transferido para o Serviço de Endocrinologia, com persistência dos déficits neurológicos e, também, por redução campimétrica bilateral em avaliação neuro-oftalmológica seriada com campimetria. Analiticamente, insuficiência ante-hipofisária global: ACTH < 5pg/mL (5-25), cortisol = 3,9 µg/dL (5-25), TSH = 0,57 µUI/mL (0,4-4), T4L = 0,8ng/dL (0,8-1,9), GH = 0,6 µg/L (<1), prolactina < 0,3ng/mL (<18), LH = 1mUI/mL (<9), FSH = 4,3mUI/mL (<15), testosterona total = 0,4ng/mL (2,7-11), sem no entanto apresentar alterações laboratoriais bioquímicas. Foi medicado com hidrocortisona 20 mg/3id e levotiroxina sódica 50 µg/id. A RM de controle, sob comparação com o exame prévio feito 18 meses antes, revelou “aumento das dimensões da lesão (de 1,3 cm para 1,7 cm), com compressão da haste hipofisária e quiasma óptico” (fig. 3). Ao quinto dia de terapêutica foi transferido para o Serviço de Neurocirurgia para remoção tumoral por abordagem transesfenoidal, que decorreu sem intercorrências. A análise histopatológica confirmou tratar-se de um “adenoma hipofisário provavelmente do tipo secretor de FSH, com extensas áreas de necrose hemorrágica, compatível com apoplexia”.

Durante o período de observação pós-operatório o doente evidenciou recuperação neurológica e oftalmológica total. A RM de controle pós-cirúrgico mostrou “sinais de remoção da lesão

Tabela 1

Fatores precipitantes de apoplexia hipofisária

Fatores precipitantes de apoplexia hipofisária
Hipertensão arterial
Cirurgia <i>major</i> (particularmente <i>bypass</i> coronário)
Testes dinâmicos de função ante-hipofisária com GnRH, TRH e CRH
Anticoagulantes orais
Coagulopatias
Terapêutica com agonistas da dopamina
Terapêutica com estrogênio oral
Radioterapia
Gravidez
Traumatismo crânio-encefálico

expansiva selar e suprasselar, observando-se a glândula hipofisária alojada no interior da sela turca com realce homogêneo após contraste”. Reavaliação laboratorial aos três meses: ACTH = 9,8pg/mL (5-25), cortisol = 2,9 µg/dL (5-25), TSH < 0,008 µUI/mL (0,4-4), T4L = 1,9ng/dL (0,8-1,9), GH = 0,2 µg/L (< 1), IGF1 = 39ng/mL (81-225), prolactina = 1,8ng/mL (< 18), LH = 1,3mUI/mL (< 9), FSH = 2,5mUI/mL (< 15), testosterona total = 0,5ng/mL (2,7-11). Atualmente com boa qualidade de vida, mantém hipopituitarismo sob terapêutica substitutiva com prednisolona 5 mg/id e levotiroxina sódica 50 µg/id e acompanhamento em Consulta de Tumores Hipofisários do Serviço de Endocrinologia.

Discussão

Apesar da raridade da apoplexia hipofisária no contexto do Serviço de Urgência, no presente caso alguns fatores motivaram a suspeição clínica: é mais frequente em doentes com macroadenomas hipofisários (ocorre em 0,6%-10,5% desses adenomas),⁸ entre a 5^a-7^a décadas de vida e ligeiramente mais prevalente em homens (homem:mulher de 1,6:1).⁵

Fatores precipitantes foram identificados em 25%-40% dos casos de apoplexia hipofisária (tabela 1).³ Dentro desses, o doente apresentava hipertensão arterial, que é o mais frequente (26% dos casos),⁹ bem como terapêutica crônica com agonistas da dopamina, que pode também contribuir para uma maior predisposição à hemorragia intratumoral.¹⁰

As manifestações clínicas decorrem de um rápido aumento do conteúdo e consequente hipertensão intrasselar. A mais comum é uma cefaleia súbita retro-orbitária, bifrontal ou difusa, acompanhada por náuseas e vômitos.¹ A compressão lateral pode afetar o conteúdo dos seios cavernosos e mais frequentemente envolve o III par craniano e leva à paralisia ocular em 70% dos casos, tal como o doente manifestou no segundo episódio de urgência. A diminuição da acuidade visual representa um sinal de alarme, por resultar de um crescimento vertical do conteúdo intrasselar, com compressão do quiasma óptico.⁷

A maioria dos doentes (cerca de 80%) está deficitária em um ou mais setores hipofisários no momento da apresentação clínica. A insuficiência adrenocortical secundária é a mais grave e também a mais frequente.¹¹ Para o seu diagnóstico está preconizado o estudo hormonal ante-hipofisário no momento de diagnóstico, que não deve no entanto atrasar a administração peremptória de hidrocortisona 100-200 mg em bólus e.v. seguida de infusão e.v. contínua de 2-4 mg/h ou de 50-100 mg por via i.m. ou e.v. de 6/6 horas.² No caso clínico descrito, a colheita de sangue feita no Serviço de Urgência veio posteriormente a confirmar insuficiência ante-hipofisária global, num doente previamente sem déficits.

A avaliação imagiológica é mais frequentemente feita por TC, por ser a modalidade habitualmente disponível num contexto de urgência. No entanto, a TC só permite diagnosticar apoplexia hipofisária em 21-28% dos casos.⁵ Não surpreende, portanto, que no exame feito no primeiro episódio de urgência do doente não tivessem sido encontradas alterações. A RM permite maior sensibilidade

diagnóstica, consegue-se discernir a presença de hemorragia numa massa selar tanto em fase hiperaguda (< 24 h) com isointensidade em ponderação T1 e ligeira hiperintensidade em T2, como em fase aguda (1–3 dias) com hipointensidade tanto em T1 como em T2 e em fase tardia (> 3 dias) com hiperintensidade em T1 e T2.³

A necessidade e o momento ideal para abordagem cirúrgica continuam a gerar alguma controvérsia, por não existirem ensaios controlados e randomizados sobre essa patologia. Os déficits neuro-oftalmológicos ligeiros (definidos como amputação campimétrica parcial, sem perda significativa de acuidade visual) tendem a melhorar espontaneamente em doentes tratados de forma conservadora.^{2,12} No entanto, a monitoração da sua evolução deve ser intensiva, com feitura de exame neurológico de 2-2 horas e campimetria diária.² Sempre que haja deterioração neuro-oftalmológica ou do estado de consciência, como se verificou no caso descrito, está preconizada intervenção cirúrgica que deverá ter lugar até sete dias após o início dos sintomas.⁷ Os cuidados pós-cirúrgicos imediatos incluem a substituição de todos os setores vitais deficitários e, também, avaliação de possível disfunção neuro-hipofisária posterior, pois a diabete insípida acontece em 16% dos casos.¹

O seguimento em longo prazo assume particular importância pela necessidade de reavaliação endócrina. Pode haver recuperação parcial ou completa em até 50% dos doentes,¹¹ o que infelizmente não se veio a verificar no presente caso, em que a terapêutica substitutiva será permanente.

Conclusão

A apoplexia hipofisária é uma urgência endocrinológica potencialmente fatal que exige uma atitude terapêutica imediata, no momento do diagnóstico no Serviço de Urgência. Embora variável na sua apresentação clínica, deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de um doente com cefaleia súbita e intensa e deterioração neuro-oftalmológica. A abordagem multidisciplinar, com colaboração da endocrinologia, neurologia, oftalmologia

e neurocirurgia, é essencial para garantir um tratamento a tempo e adequado à gravidade clínica de cada doente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Randeve H, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams C, Wass J. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol.* 1999;51:181–8.
2. Rajasekarant S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy Pituitary apoplexy guidelines development group: May 2010. *Clin Endocrinol.* 2011;71:9–20.
3. Wilkie M. Al-Mahfoudn. Acute headache and visual field defect. *BMJ.* 2012;4:344–9.
4. Lee C, Cho A, Carter W. Emergency department presentation of pituitary apoplexy. *Am J Emerg Med.* 2000;18:328–31.
5. Sibal L, Ball S, Connolly V, James R, Kane P, Kelly W, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary.* 2004;7:157–63.
6. Pal A, Capatina C, Tenreiro A, Guardiola P, Byrnet J, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clin Endocrinol.* 2011;75:501–4.
7. Ayuk J, McGregor E, Mitchell R, Gittoes N. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? *Clin Endocrinol.* 2004;61:747–52.
8. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir.* 2005;147:151–7.
9. Nielsen E, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen S, Hagen C, Juul S. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol.* 2006;64:319–22.
10. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract.* 2014;6:1–19.
11. Bujawansa S, Thondam S, Steele C, Cuthbertson D, Gilkest C, Noonan C, et al. Presentation, management, and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol.* 2014;80:419–24.
12. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett T, Mansell P. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients – is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg.* 2006;20:379–85.



Revisão

Protocolo de seguimento e revisão da literatura: sequelas endócrinas em longo prazo após tratamento de doença oncológica na idade pediátrica



Eduarda Resende^{a,*}, Margarida Ferreira^b, Maritza Sá^c e Silvestre Abreu^d

^a Interna de Formação Específica de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

^b Assistente Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

^c Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

^d Diretor de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 2 de outubro de 2014

Aceite a 24 de novembro de 2014

On-line a 15 de junho de 2015

Palavras chave:

Carcinoma
Radioterapia
Quimioterapia
Criança
Sequelae
Endócrinas

Keywords:

Carcinoma
Radiotherapy
Chemotherapy
Child
Sequelae
Endocrine

R E S U M O

Nas últimas três décadas a taxa de sobrevivência de crianças diagnosticadas com neoplasia maligna aumentou dramaticamente e resultou numa grande população de sobreviventes de doença oncológica na idade pediátrica. Atualmente, com a ajuda de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e outros tratamentos, estima-se uma taxa de sobrevivência global aos cinco anos de cerca de 80%.

No caso concreto de Portugal existem por ano cerca de 350 novos casos de cancro em crianças e adolescentes até 18 anos e a taxa de sobrevivência é de cerca de 75%.

Assim, impõe-se saber reconhecer e tratar os efeitos secundários dos tratamentos empregados, tanto precoces como tardios; os problemas endócrinos encontram-se entre os mais frequentes, com repercussão em nível de crescimento, puberdade, fertilidade, composição corporal, densidade mineral óssea e da glândula tiroidea.

O objetivo dos autores é fazer uma breve revisão da literatura no que diz respeito às sequelas endocrinológicas em longo prazo dos vários tipos de tratamento e estabelecer um esquema de rastreio e seguimento para esses doentes.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follow-up guidelines and literature review: late endocrine sequelae after treatment of oncologic disease in pediatric age

A B S T R A C T

In the last three decades the survival rate of children diagnosed with cancer improved dramatically, resulting in a large population of childhood cancer survivors. Currently, with the help of chemotherapy, radiotherapy, surgery and other treatments the global 5-year survival rate approaches 80%.

In the case of Portugal there are about 350 new cases of cancer diagnosed in children between 0 and 18 years and the survival rate is about 75%.

So it must be able to recognize and treat the therapy-related early and late effects; the endocrine disturbs are very frequent, with repercussion in growth, puberty, fertility, corporal composition, bone density and thyroid gland.

The aim of the authors is to do a brief revision of the literature regarding the late endocrine sequelae of the several kinds of treatments and to establish a screening and follow-up scheme to these patients.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência: Avenida do Amparo, Edifício Monumental Residence, 1B-AA, 9000-783 Funchal. Tel.: +919387755.
Correio eletrónico: edu.bene84@gmail.com (E. Resende).

Introdução

A patologia oncológica pediátrica é a primeira causa de morte não acidental nas crianças em Portugal. Estima-se que sejam diagnosticados cerca de 350 novos casos por ano e que a taxa de sobrevivência ronde os 75% (dados do Portal de Oncologia Pediátrica [Pipop]).

O registo Eurocare-5,¹ que monitora a sobrevivência à patologia oncológica, evidencia que os avanços nas terapêuticas antineoplásicas resultaram num aumento de sobrevida em longo prazo. No entanto, essas mesmas terapêuticas não são inócuas e finalizado o tratamento impõe-se a necessidade de monitorar os doentes para detectar precocemente efeitos secundários, que poderão aparecer anos e até décadas após o seu término.

A patologia endócrina está entre as patologias mais frequentemente encontradas nos sobreviventes de cancro: um estudo recente,² que usa os Long-Term Follow-Up Guidelines for Survival of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers of Children's Oncology Group (COG-LTFUG), reporta alterações endócrinas em cerca de 58% dos doentes tratados. As COG-LTFUG³ foram inicialmente desenvolvidas em 2003 com o objetivo de propor recomendações de vigilância em sobreviventes de patologia oncológica na idade pediátrica, de acordo com o risco inerente a cada caso. Para isso baseiam-se em vários parâmetros, como a idade e o sexo da criança, o tipo de neoplasia maligna primária, o tratamento efetuado, os potenciais efeitos adversos em longo prazo e o tempo decorrido após término da terapêutica. Só deverão ser usadas pelo menos dois anos após a finalização da terapêutica antineoplásica e o seu objetivo não é fazer um seguimento relacionado com a neoplasia maligna primária, mas sim com possíveis sequelas em longo prazo dos tratamentos aplicados.

Assim, o objetivo dos autores é fazer uma breve revisão das sequelas endócrinas em longo prazo inerentes a diferentes tipos de tratamento e elaborar um protocolo de rastreio e seguimento de crianças sobreviventes de doença oncológica.

Sequelas hipotálamo-hipofisárias

A irradiação craniana tem várias sequelas no nível do hipotálamo e da hipófise, sobretudo em crianças mais novas (não se aconselha a crianças com menos de três anos). Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a patologia mais frequentemente associada a tratamento com radioterapia (RT) craniana nessa faixa etária; no entanto, outros tumores que impliquem irradiação corporal total como preparação para transplante de medula óssea são também uma causa importante de RT craniana nessas faixas etárias.

Os efeitos secundários da RT dependem da dose total, do número de fracionamentos, do tempo de recuperação tecidual entre doses (é aconselhável < 2 Gy por sessão e não mais de cinco sessões semanais) e do local a irradiar.^{4,5}

A secreção de hormônio de crescimento (GH) é a mais sensível à radiação, seguida das gonadotrofinas, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do hormônio tirotrófico (TSH).⁵

Déficit de hormônio de crescimento

Pode dever-se tanto à RT como a efeito direto de tumor do SNC (por efeito de massa ou por tratamento cirúrgico). Tumores que necessitem de doses muito elevadas de RT, como o meduloblastoma ou o glioma ótico, têm um risco de déficit de GH muito elevado nos 10 anos após a terapêutica⁶. O déficit de GH é dependente da dose e do tempo: quanto maior é a dose de radiação e quanto mais tempo tiver passado desde a sua administração, maior o risco de déficit de GH⁶. No entanto, o déficit de GH pode aparecer com doses totais tão baixas como 10 a 12 Gy.⁷

A irradiação corporal total associada a transplante de medula óssea é empregue em diversas neoplasias e é também uma causa importante de déficit de GH.⁸

No entanto, o déficit de GH não é a única causa implicada nas alterações do crescimento: a má nutrição tão comum nesses doentes, as lesões da coluna vertebral (por RT à espinal medula em tumores como meduloblastomas e ependimomas), a corticoterapia e períodos de imobilização prolongada, disfunção tiroidea associada e eventualmente a presença de puberdade precoce são todos fatores que influenciam a estatura final da criança.⁹ Os efeitos da quimioterapia são controversos: alguns estudos demonstraram que a QT associada à RT espinal agrava as expectativas de estatura na idade adulta.^{10,11}

A RT espinal provoca muitas vezes uma diminuição irreversível do crescimento vertebral, o que poderá alterar as proporções corporais¹² – alterações no quociente entre a estatura em ortostatismo e na posição de sentado.

É aconselhado monitorar a cada seis meses o crescimento, a altura, o peso, o índice de massa corporal (IMC) e o estado pubertário e seguir a criança até atingimento da altura final prevista.

Se se altera a velocidade de crescimento (< 4 a 5 cm por ano) e/ou a criança segue um percentil inferior ao 3 ou existe cruzamento de percentis, terá indicação para efetuar doseamento de *Insulin-like growth-factor* (IGF-1), *Insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP3), função tiroidea, Raios X de mão e punho não dominantes (idade óssea) e prova de estimulação de GH quando necessário.¹³

A prova padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH é a prova de hipoglicemia insulínica¹⁴. No entanto, há quem pondere se os estudos de secreção espontânea de GH (níveis médios de GH nas 24 horas, análise de pulsatilidade) poderiam ser mais úteis que os testes farmacológicos clássicos; existe até uma forma de déficit parcial de GH denominada *disfunção neurosecretora de GH* e que se caracteriza por uma resposta normal aos testes de estímulo, mas com diminuição da secreção espontânea de GH, notadamente em alturas de maior demanda, como é o caso da puberdade.¹⁵

De recordar que a prova de hipoglicemia insulínica não é aconselhável em crianças mais novas ou em risco de ter convulsões. Assim, se a prova de hipoglicemia insulínica não puder ser executada (risco da criança ou falta de apoio com monitoração cardíaca e pessoal treinado), então a dedução da carência de GH deverá ser feita com outros dados, notadamente informação relativa à história clínica, corte de percentis e dados analíticos (IGF-1) e imagiológicos (idade óssea).

De acordo com o consenso de 2003¹⁶, a falta de resposta num único teste em doentes que tenham recebido RT craniana é suficiente para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH; no entanto, os pontos de corte estabelecidos (10, 5 ou 3 ng/ml), a sua interpretação e a sua utilidade diagnóstica são temas bastante controversos.¹⁷

Se há indicação para instituir tratamento com GH, deve esperar-se pelo menos dois anos após fim do tratamento antineoplásico e a dose a administrar é entre 0,025 e 0,035 mg/Kg/dia.¹⁸

É sempre importante recordar que o tratamento com GH está contraindicado nos casos de neoplasia ativa; um trabalho¹⁹ baseado no *Childhood Cancer Survivor Study* concluiu que os sobreviventes de cancro tratados com GH não têm maior risco de recidiva dos seus tumores primários nem de mortalidade, embora tenham maior risco de segundas neoplasias, especialmente aqueles com antecedentes de leucemias ou linfomas. Outro estudo, o *National Cooperative Growth Study* (NCGS),²⁰ chega a uma conclusão semelhante, embora em ambos a radioexposição tenha sido considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento dessas segundas neoplasias. O risco de segundas neoplasias parece diminuir à medida que aumenta o tempo de seguimento.

Déficit de gonadotrofinas e puberdade precoce

Embora o atraso pubertário observado nestes doentes seja mais frequentemente devido a lesão das gônadas, a RT craniana (efeito dose-dependente) pode produzir também déficit de hormônio libertadora das gonadotrofinas (GnRH) e consequente déficit de gonadotrofinas. Paradoxalmente, enquanto doses mais altas (> 50 Gy) podem dar déficit de gonadotrofinas, doses mais baixas podem precipitar uma puberdade precoce.^{4,5,21} A prevalência da deficiência de gonadotrofinas aumenta com o tempo desde o fim da RT, sendo o segundo déficit hipofisário mais comum.

Se atraso pubertário (ausência de telarca aos 13 anos nas meninas e volume testicular inferior aos 4 ml aos 14 anos nos meninos), deve ser pedida uma avaliação hormonal que inclua determinação de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteoestimulante (LH), estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH.¹³ Se houver níveis baixos de estradiol ou testosterona e de FSH e LH, acompanhados de ausência de resposta ao estímulo com GnRH, temos o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico.

O tratamento consiste na administração de hormônios sexuais; nas meninas usam-se estrogêneos em doses crescentes durante cerca de dois anos e depois associa-se progesterona durante 12 a 14 dias do ciclo. A fertilidade posterior poderá ser possível com a administração de FSH e gonadotrofina coriônica humana (hCG). Nos meninos existem diversas pautas de tratamento; há quem recomende a estimulação prévia testicular com hCG e FSH recombinante durante dois anos, com controle do tratamento por meio da medição do volume escrotal e peniano, da testosterona plasmática e da espermatogênese.²² Após dois anos deve suspender-se a hCG e a FSH e administrar-se testosterona (intramuscular ou transdérmica); há também quem preconize a administração de testosterona sem tratamento prévio com hCG e FSH.²³

Quanto à puberdade precoce (definida como aparecimento de caracteres sexuais secundários em meninas com menos de oito anos ou meninos com menos de nove anos), doses abaixo de 50 Gy podem provocá-la, especialmente quando a irradiação é aplicada em crianças mais novas. Com doses de 18 a 24 Gy empregues antigamente na profilaxia das recidivas das leucemias linfocíticas agudas, a puberdade precoce produzia-se quase exclusivamente em meninas; com doses maiores (25 a 50 Gy) poderia afetar ambos os sexos.⁵ Pressupõe-se que o mecanismo subjacente seria a lesão dos neurônios hipotalâmicos gabaérgicos, com consequente diminuição dos estímulos inibitórios e ativação prematura dos neurônios produtores de hormônio libertador de gonadotrofinas (GnRH).⁵ A puberdade precoce pode também ser a forma de apresentação de alguns tumores cerebrais, como hamartomas diencefálicos, craneofaringeomas, gliomas ópticos, astrocitomas hipotalâmicos e germinomas.

No tratamento da puberdade precoce central usam-se os análogos de GnRH, que ao estimular continuamente os gonadotrofos hipofisários (em vez de uma estimulação cíclica) provocam uma dessensibilização dos mesmos e assim diminuem a secreção de LH e FSH e consequentemente de hormônios sexuais.

Os estrogêneos são de uma importância vital no crescimento e na maturação óssea; a inibição da síntese de estradiol com o uso de inibidores da aromatase pode provocar um atraso na maturação óssea e assim promover o crescimento. No entanto, esses fármacos normalmente só se usam em situações muito específicas de puberdade precoce não dependente de gonadotrofinas.

Na suspeita de puberdade precoce os doseamentos hormonais a pedir são também LH, FSH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH (sendo que um pico de LH superior a 5 mUI/ml caracteriza uma puberdade precoce central). A idade óssea também deve ser pedida nesses doentes.¹³

Há que ter em atenção que o início da puberdade pode acelerar a velocidade de crescimento, mascarar uma concomitante

deficiência de GH e comprometer gravemente a altura final. Nesses casos será necessária terapêutica simultânea com GH e análogos de GnRH.

Insuficiência suprarrenal secundária

A secreção de ACTH é bastante radiorresistente e raramente aparece com doses de RT inferiores a 24 Gy;²⁴ com doses inferiores a 50 Gy a prevalência de déficit de ACTH é de 3 a 8%; doses acima dos 50 Gy aumentam a prevalência para 27 a 35% de déficit de ACTH aos 15 anos após a irradiação.^{4,5,25-27}

Uma diminuição transitória dos níveis de ACTH observa-se frequentemente em doentes com tumores cerebrais, devido ao frequente uso de corticoterapia durante longos períodos.²⁸

Deve ser pesquisada anualmente história sugestiva de insuficiência suprarrenal, como anorexia, desidratação, hipoglicemias, letargias e hipotensão. Deve ser pedido um cortisol plasmático matinal pelo menos até 15 anos após o término da terapia.¹³ Se o cortisol matinal for inferior a 10 ug/dl, pode ser necessário efetuar uma prova que avalie a reserva de ACTH.¹³

Embora a prova padrão-ouro para avaliar a deficiência de ACTH seja a de hipoglicemia insulínica, está contraindicada em doentes com história de convulsões – o que vai eliminar a maior parte dos doentes submetidos a RT craniana por tumores cerebrais.

Hipotiroidismo central

É muito menos frequente que o hipotiroidismo primário e caracteriza-se por níveis baixos de T4 livre e níveis normais ou diminuídos de TSH. Esse eixo parece ser o menos sensível à radiação; doses de 18 a 24 Gy não alteram o eixo tiroideo e as doses habitualmente empregadas (< 50 Gy) determinam apenas 3% a 6% de hipotiroidismos centrais.^{4,25,26} O tratamento é o mesmo que no hipotiroidismo primário: administração de levotiroxina por via oral.

Hiperprolactinemia

Pode observar-se também como consequência de RT craniana, associada ou não a déficit de gonadotrofinas. É mais prevalente em mulheres adultas e com doses de irradiação elevadas; nas crianças, a sua prevalência é inferior a 5% e quando existe hiperprolactinemia os valores de prolactina geralmente não são muito elevados (< 100 ng/ml).²⁹ Normalmente a sua repercussão clínica é praticamente nula e só se detecta por controle analítico de rotina. O tratamento só é necessário se os valores forem elevados ou se houver clínica (atraso pubertário nas crianças, impotência e ginecomastia nos adolescentes do sexo masculino e galactorreia e irregularidades menstruais nas adolescentes do sexo feminino).

Sequelas no nível das gônadas

A RT e quimioterapia (QT) afetam frequentemente as gônadas e o sexo masculino geralmente é o mais afetado.

Existem alguns fármacos quimioterápicos com conhecida toxicidade gonádica:³⁰

Alto risco: ciclofosfamida, ifosfamida, clormetina, busulfan, mel-falan, procarbazona e clorambucil. Risco intermediário: cisplatina, carboplatina e doxorubicina. Baixo risco: vincristina, metotrexato, dactinomicina, bleomicina, mercaptopurina e vinblastina.

Quanto à RT, pode causar dano irreversível, tanto para o desenvolvimento pubertário normal como para a fertilidade.

Ovários

Os ovários são mais resistentes aos efeitos da radiação do que os testículos; o efeito da radiação depende da dose e da idade da doente. Os ovários parecem ser mais sensíveis à radiação nos extremos da vida reprodutiva: em meninas e em mulheres acima dos 40 anos, doses tão baixas como 6 Gy podem causar ausência de puberdade/amenorreia primária e insuficiência ovariana, respectivamente.³¹ Doses superiores a 20 Gy produzem quase sempre insuficiência ovariana permanente.³² A RT abdominal, pélvica ou da espinal medula, tem também maior risco de insuficiência ovariana, especialmente se ambos os ovários se encontrarem dentro do campo de irradiação. Se se combinar esse tratamento com QT, o risco de disfunção ovariana também aumenta.³¹ Para além disso, as mulheres submetidas a irradiação corporal total têm maior risco de abortamentos espontâneos, partos prematuros e recém-nascidos leves para idade gestacional.³³

Também no que diz respeito à QT os ovários são menos sensíveis do que os testículos; no entanto, a presença de uma função ovariana normal ao terminar a QT não deve ser interpretada como prova irrefutável de que não houve lesão ovariana: a menopausa precoce e a infertilidade são mais frequentes em mulheres sobreviventes de cancro na idade pediátrica, especialmente aquelas que receberam RT abdominal e QT com agentes alquilantes.³⁴

Quanto à clínica, se o tratamento é feito antes do início da puberdade pode ocorrer atraso pubertário, ausência de menarca ou irregularidades menstruais. Se o tratamento é feito após a puberdade, pode observar-se amenorreia secundária ou insuficiência ovariana prematura; num estudo³⁵, descreve-se um risco relativo muito aumentado de insuficiência ovárica prematura em mulheres que receberam tratamento oncológico na infância ou adolescência em comparação com as suas irmãs.

O rastreio de disfunção ovariana faz-se por meio da história clínica (amenorreia primária ou secundária, irregularidades menstruais ou dificuldade em engravidar) e estadiamento dos caracteres sexuais secundários de acordo com os critérios de Tanner.¹³

Devem fazer-se determinações de LH, FSH, prolactina e estradiol aos 13 anos ou antes se clinicamente indicado por atraso/paragem da puberdade; essa determinação deve ser continuada anualmente até atingimento do desenvolvimento pubertário completo. Além disso, após a puberdade essas doentes também têm maior risco de menopausa precoce, pelo que na presença de clínica sugestiva também deve ser feita esta determinação analítica e pode-se ponderar-se também uma ecografia pélvica (útero-anexial).¹³

Quanto à preservação da fertilidade, a taxa de êxito da criopreservação de oócitos não fertilizados é muito baixa; além disso, a estimulação hormonal necessária antes da extração dos oócitos pode atrasar a terapêutica da patologia neoplásica de base. No entanto, a criopreservação de tecido ovariano é um método a ser investigado.³⁶

Testículos

Existem dois tipos de repercussões: sobre a espermatogênese e sobre a produção de androgêneos. As células germinativas são mais sensíveis tanto à RT como à QT. A duração da azoospermia relaciona-se provavelmente com o número de células germinativas destruídas: doses maiores que 0,3 Gy causam azoospermia transitória, enquanto que doses superiores a 8 Gy causam azoospermia permanente³¹. A disfunção das células germinativas com infertilidade sequelar associa-se a redução do volume testicular, aumento da concentração de FSH e diminuição dos níveis de inibina B.³⁷ As células de Leydig são mais resistentes à radiação, mas doses elevadas condicionam também a produção de testosterona e essas células são mais sensíveis aos efeitos da RT no período puberal.³¹

Relativamente à QT, também os agentes alquilantes são os fármacos quimioterápicos de maior risco e mais uma vez as células germinativas são mais afetadas do que as células de Leydig. Estima-se que entre 10% a 57% dos doentes do sexo masculino tratados com agentes alquilantes tenham níveis de LH e FSH elevados.³² Doentes tratados com doses cumulativas de ciclofosfamida superiores a 7,5 g/m² têm alto risco de toxicidade gonadal.³⁸ Os mecanismos implicados na alteração testicular são a destruição do ADN das células germinativas e a alteração na sua diferenciação. Essas células podem ser lesionadas em qualquer idade;³¹ na puberdade avançada existe elevação das gonadotrofinas e a azoospermia manifesta-se no fim do desenvolvimento pubertário.

Na doença de Hodgkin a maioria das crianças tratadas com procarbazina associada a fármacos alquilantes, como o clorambucil, a clormetina e a ciclofosfamida, apresenta dano testicular,³⁹ enquanto que 89% das crianças tratadas com AVBD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) têm função gonadal normal.⁴⁰

O rastreio de disfunção testicular faz-se por meio da história clínica, com especial enfoque nos problemas relacionados com a libido, a impotência e a ginecomastia, e pelo estadiamento de Tanner (com especial atenção ao volume testicular).

A função das células de Leydig avalia-se por meio do desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, atividade sexual e libido, níveis de testosterona, de FSH e de LH. Por outro lado, a função das células germinativas avalia-se por meio do volume testicular, dos níveis de inibina B e FSH e eventualmente por um espermograma ou biópsia testicular.

Assim, doseamentos hormonais que incluam LH, FSH e testosterona devem ser feitos aos 14 anos ou nos doentes que apresentem atraso pubertário. Os doentes com risco de infertilidade podem beneficiar de um espermograma. Se não existem sinais de alarme, devem repetir-se a colheita de história clínica e as análises indicadas anualmente.¹³

Nos homens, ao contrário das mulheres, a criopreservação dos espermatozoides antes do tratamento é um método eficaz que possibilita a fertilidade.³¹

Tanto no sexo feminino como no masculino há que ter em conta que a combinação de RT cerebral com QT pode produzir hipogonadismo secundário e primário e o aumento de gonadotrofinas pode ser inferior ao esperado num hipogonadismo misto.

Sequelas no nível da tiroide

A tiroide pode ser afetada diretamente pelos tratamentos anti-neoplásicos, principalmente pela RT – é bem conhecida a relação entre irradiação cervical e o aumento de risco de carcinoma tiroideo. Esse risco depende também de vários fatores: regime e dose de irradiação, tempo desde a irradiação e idade do doente no momento da irradiação. Doses de radiação acima dos 10 Gy na região tiroidea (inclui radiação aplicada na área da tiroide, do pescoço, da coluna cervical, da orofaringe e da região supraclavicular) podem ocasionar hipotiroidismo ou, mais raramente, hipertiroidismo. Doses até aos 30 Gy podem causar aumento do risco para carcinoma da tiroide; doses mais altas poderão estar associadas a uma diminuição do risco.⁴¹ Nos casos de risco aumentado, esse permanece durante décadas, o que requer um seguimento em longo prazo.⁴²

A incidência de nódulos tiroideos em sobreviventes de doença de Hodgkin varia entre 2% e 65%, a depender do tempo de seguimento e do método de avaliação.³² Dois estudos de seguimento em sobreviventes de doença de Hodgkin mostraram anomalias na ecografia tiroidea 10 anos após a RT em todos os doentes; desses, 5,4% tiveram carcinoma da tiroide.^{43,44}

O *Childhood Cancer Survivor Study*⁴⁵ relatou um risco relativo aumentado nos sobreviventes de doença de Hodgkin

comparativamente aos seus irmãos de várias patologias tiroideas: nódulos (27 vezes maior), hipotireoidismo (17 vezes) e hipertireoidismo (oito vezes). Nesse estudo, os fatores de risco independentes identificados foram o sexo feminino, a dose de radiação igual ou superior a 25 Gy e um tempo desde a irradiação igual ou superior a 10 anos. É importante também lembrar que as alterações da função tiroideia podem também ter repercussões no nível do crescimento.

Quanto à QT, os seus efeitos não estão claros no que diz respeito à disfunção tiroidea; alguns quimioterápicos, como a vincristina e a cisplatina, estão associados a um efeito tóxico sobre as células da tiroide e poderão potencializar os efeitos da RT^{46,47}. Num estudo descobriu-se uma alta incidência de hipotireoidismo primário em doentes tratados com QT mesmo sem uso de RT.⁴⁶

Recomenda-se que nas crianças que tenham recebido RT cervical, cerebral, direcionada à espinal medula ou irradiação corporal total se faça controle da função tiroidea (TSH e T4 livre) após finalizar o tratamento e a intervalos regulares ao longo da vida, assim como a pesquisa de sintomas e/ou sinais indicadores de disfunção tiroidea e palpação cervical.¹³ Não existe evidência do benefício de estudos ecográficos seriados e sua realização é controversa⁴⁸. No entanto, se houver detecção de nódulos à palpação, é plausível pedir uma ecografia.

Sequelas no nível do osso

A remodelação óssea pode ser afetada de várias formas; pode ser afetada diretamente devido ao próprio tumor ou indiretamente, devido às sequelas de diversos tratamentos.

O âmbito desta revisão está relacionado com o segundo ponto: assim, a neoplasia maligna mais frequentemente implicada na osteoporose é a leucemia linfocítica aguda, dado o uso frequente de corticoterapia em altas doses, o metotrexato (tóxico para os osteoblastos), a irradiação gonadal e cerebral, os agentes alquilantes que reduzem a concentração de hormônios sexuais e o déficit de GH também muitas vezes encontrado nesses doentes.⁴⁹ Além disso, o risco aumenta com as hospitalizações com imobilização prolongada e inatividade física e com deficiências nutricionais que alteram o metabolismo do fósforo e do cálcio, notadamente a deficiência de vitamina D. A alteração do metabolismo ósseo causada pelo tratamento antineoplásico pode minimizar a aquisição do pico de massa óssea e assim aumentar o risco de redução da densidade mineral óssea ao longo da vida.

Recomenda-se a determinação de massa óssea dois anos após o fim do tratamento (13); é sempre importante reforçar a importância das medidas preventivas, como o aporte de cálcio e de vitamina D, o exercício físico e a reposição hormonal em caso de déficit confirmado de GH ou de esteroides sexuais.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o critério para diagnóstico formal de osteoporose é T score < -2,5 na densitometria óssea; as recomendações para as crianças baseiam-se nos critérios da OMS e os escores Z são calculados com base na idade e no gênero.

O limiar para intervenção farmacológica poderá ser mais baixo nos sobreviventes de doença oncológica (T score < 2) se após a determinação por Frax o risco de fratura de quadril aos 10 anos for superior a 2-3%, ou se de fratura osteoporótica maior superar 10 a 20%, ou se coexistirem vários fatores de risco no mesmo doente.⁵⁰

Relativamente ao tratamento, devem instaurar-se sempre medidas gerais já mencionadas acima; os bifosfonatos são o pilar do tratamento farmacológico, quando necessário. Nas crianças não há consenso de quando se deve iniciar o tratamento farmacológico.⁵¹

Assim, recomenda-se a determinação de massa óssea por densitometria óssea dois anos após o fim do tratamento e a adequação dos controles posteriores de acordo com o resultado.¹³

Obesidade e síndrome metabólica

A maioria dos estudos demonstra uma prevalência superior de obesidade e de síndrome metabólica em doentes sobreviventes de neoplasias na idade pediátrica.⁸ O aumento de peso estaria relacionado com os próprios tratamentos, como o uso de glucocorticoides, com déficits hormonais, lesão hipotalâmica e ainda com outros fatores já habitualmente ligados à etiologia da obesidade, como inatividade física, erros alimentares e fatores genéticos.⁵²

Um estudo de coorte do *Childhood Center Survivor Study*⁵³ demonstrou uma prevalência de excesso de peso em 61% dos doentes sobreviventes de LLA e os principais fatores de risco identificados foram a irradiação craniana superior a 20 Gy, sexo feminino e idade inferior a quatro anos ao diagnóstico. É também importante realçar que os doentes tratados com irradiação corporal total têm um aumento de adiposidade corporal mesmo com IMC normal.⁵⁴

Noutro estudo⁵⁵ de sobreviventes de tumores cerebrais os principais fatores de risco encontrados para obesidade foram menor idade ao diagnóstico, irradiação hipotalâmica superior a 50 Gy, associação a outras endocrinopatias, localização diencefálica do tumor, extensão da cirurgia efetuada e alguns tipos histológicos (craneofaringeoma, astrocitoma pilocítico e meduloblastoma). Pensa-se que a destruição do núcleo ventromedial do hipotálamo e o consequente desaparecimento dos sinais anorexígenos podem predispor à obesidade,⁵⁶ assim como uma alteração da sensibilidade do hipotálamo à leptina,⁵⁷ que origina uma forma de "obesidade hipotalâmica".

Para além desses fatores, agentes quimioterápicos como a carboplatina e cisplatina podem causar dislipidemia,⁵⁸ principalmente em doentes obesos ou com história familiar.

Assim, uma avaliação que inclua altura, peso, cálculo de IMC e medição da pressão arterial deve ser feita pelo menos anualmente: a determinação da glicemia e do perfil lipídico em jejum deve ser feita de dois em dois anos se o doente estiver com excesso de peso ou obeso e de cinco em cinco anos se o peso for normal.¹³

Conclusão

Para uma melhor organização da avaliação individual de cada doente, deve ser criado um resumo médico com informação relativa a cada caso e que inclua a histologia do tumor, a sua localização anatômica e todas as terapêuticas usadas com indicação das suas doses cumulativas, assim como o tempo que decorreu desde o fim do tratamento e a idade da criança na altura em que esse foi aplicado.

Essa informação é crucial para identificar os potenciais efeitos tardios a que o doente poderá estar sujeito.

Após dois anos do término de terapêutica antineoplásica recomenda-se monitorar:

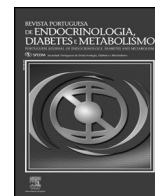
- Crescimento e desenvolvimento pubertário a cada seis meses em todas as crianças tratadas de neoplasia maligna, até que atinjam a sua estatura final prevista e finalizem o desenvolvimento pubertário.
- Se se altera a velocidade de crescimento (< 4 a 5 cm por ano ou abaixo do percentil 10) e/ou a criança segue um percentil inferior ao 3 ou existe cruzamento de percentis, terá indicação para efetuar doseamento de IGF-1, função tiroidea, Raios X de mão e punho não dominantes (idade óssea) e prova de estimulação de GH quando necessário.
- Se atraso pubertário (ausência de telarca aos 13 anos nas meninas e volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos nos meninos), deve ser pedida uma avaliação hormonal que inclua FSH, LH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH.

- Na suspeita de puberdade precoce (aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos nas meninas e dos nove anos nos meninos), os doseamentos hormonais a pedir são também LH, FSH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH (um pico de LH superior a 5 mUI/ml caracteriza uma puberdade precoce central). A idade óssea também deve ser pedida tanto no atraso pubertário como na puberdade precoce.
- Tanto no sexo masculino como feminino a avaliação clínica e analítica do desenvolvimento pubertário deve ser efetuada anualmente até esse estar completo.
- Determinação de massa óssea por densitometria óssea dois anos após o fim do tratamento e a adequação dos controlos posteriores de acordo com o resultado.
- Avaliação que inclua altura, peso, cálculo de IMC e medição da pressão arterial deve ser feita pelo menos anualmente; a determinação da glicemia e do perfil lipídico em jejum deve ser feita de dois em dois anos (se paciente com excesso de peso ou obeso) ou de cinco em cinco anos se com peso normal.
- Se a criança recebeu irradiação craniana, cervical, direcionada à espinal medula ou irradiação corporal total.
- Controle anual de função tiroidea e palpação cervical; eventualmente ecografia se houver detecção de nódulos à palpação.
- Cortisol sérico matinal anualmente pelo menos 15 anos após término da terapêutica antineoplásica.
- Determinação anual dos níveis de prolactina.

Referências

1. Gatta G, Rossi S, Foschi R, Eurocare Working Group. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98(5):744-52.
2. Patterson B, Wasilewski-Masker K, Ryerson A, Mertens A, Meacham L. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):810-8.
3. Landier W, Bhattia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AC, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4979-90.
4. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:589-602.
5. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. In: Wallace WHB, Kelnar CJH, editors. *Endocrinopathy after childhood cancer treatment*, 15. Basel: Karger; 2009. p. 1-24.
6. Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH. Growth Hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumours. *J Clin Oncol*. 2011;29:4776-80.
7. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:983-98.
8. Chueca M, Berrade S, Oyarzábal M. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:69-77.
9. Vilela M, Serravite M, Oliveira NB, De Brito PC, Ribeiro-Oliveira JA, Viana MB. Deficit and impairment of the GH/IGF1 axis in patients treated for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:9-16.
10. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*. 1992;70:2013-7.
11. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child*. 1995;73:141-6.
12. Xu W, Janss A, Moshgang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4677-81.
13. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69:65-74.
14. Lisset CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:663-8.
15. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA*. 1984;251:2223-30.
16. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3990-3.
17. Gandrup LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:185-94.
18. Román JP. Consecuencias endocrinológicas del tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):3-19.
19. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3136-41.
20. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long term safety of recombinant growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):167-77.
21. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B. Hypothalamic pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6655-60.
22. Warne DW, Decosterd G, Okada H. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92:594.
23. Watson S, Fuqua JS, Lee PA. Treatment of hypogonadism in males. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;2:230-9.
24. Rose SR, Danish RK, Kearney NS. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:808-13.
25. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Philip M. Endocrine outcome in long term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:113-22.
26. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:141-59.
27. Schmiegelow M, Feidt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3149-54.
28. Pasqualini T, Rey R, Gottlieb S. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Endocrinología e Metabolismo*. 2009;46:24-38.
29. Pozo Román J. Consecuencias endocrinológicas del tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):3-19.
30. Teinturier C, Hartmaan O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:989-94.
31. Pombo M. Hipogonadismos. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):42-6.
32. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:346-51.
33. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr*. 2000;159:31-7.
34. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol*. 1989;62:995-8.
35. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:890-6.
36. Kevin CO, Nathan PC, Kremer LCM. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow-up of survivors. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010;24:129-49.
37. Bordallo MA, Guimarães MM, Pessoa CH. Decreased serum inhibin B/FSH ratio as a marker of Sertoli cell function in male survivors after chemotherapy in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:879-87.
38. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25:1087-92.
39. Viviani S, Santoro A, Ragni G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985;21:601-5.
40. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*. 1997;20:354-7.
41. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumor in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:2014-23.
42. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003;97:2397-403.
43. Healy JC, Shafford EA, Reznick RH. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol*. 1996;69:617-23.
44. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1999;80:808-14.
45. Sklar C, Whitton J, Mertens A. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3227-32.
46. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9:439-48.
47. Massart C, Le TC, Lucas C. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. *J Mol Endocrinol*. 1992;8:243-8.
48. Casano-Sancho P. Leucemias y linfomas. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):20-8.
49. Davies JH, Evans BA, Jenney ME. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:1-9.
50. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone Health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30:3665-74.

51. Kaste SC. Bone mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patients cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol.* 2004;34:443–74, 373–78.
52. Gofman I, Ducre J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(2):101–7.
53. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1359–65.
54. Inaba H, Yang J, Kaste SC. Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Oncol.* 2012;30(32):3991–7.
55. Lustig RH, Post SR, Srivannabon K, Rose SR, Danish RK. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:611–6.
56. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Vilalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del SNC tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr.* 2013;80(6):357–64.
57. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, De Martino Lee ML, Petrili AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Ped Hematol Oncol.* 2007;29(11):776–82.
58. Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol.* 1991;10:1386–9.



Revisão

Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência

Ana Rita Magalhães^a, Ana Vaz Ferreira^b e José Eduardo Mendes^{b,*}^a USF Topázio, ACES Baixo Mondego, Coimbra, Portugal^b USF Mondego, ACES Baixo Mondego, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 27 de julho de 2014

Aceite a 4 de março de 2015

On-line a 15 de abril de 2015

Palavras chave:

Metformina

Taxa de filtração glomerular

Doença renal crônica

RESUMO

Introdução e objetivos: A metformina é um agente amplamente usado no tratamento oral da *diabetes mellitus* tipo 2, considerada como terapêutica de primeira linha e usada em monoterapia ou em associação com outros fármacos antidiabéticos e com a insulina. Pela sua excreção exclusivamente renal, existem dúvidas quanto à segurança de seu uso em diabéticos com comprometimento da função renal. Esta revisão baseada na evidência pretende esclarecer a existência de valores de TFG, a partir dos quais o uso de metformina deve ser reduzido e/ou suspenso.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas e estudos originais publicados em português ou inglês entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2014 com os termos MeSH “metformin”, “glomerular filtration rate” e “chronic kidney disease”. Foi usada a Strength of Recommendation Taxonomy (Sort) da American Family Physician para atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação.

Resultados e conclusões: Oito artigos cumpriam os critérios de inclusão (cinco normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas e um artigo original). Constatou-se maior consenso quanto aos valores a partir dos quais se deve suspender a metformina em relação aos indicativos para a redução da sua dose. As *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas indicam a suspensão da metformina quando a TFG é inferior a 30 ml/min (Sort A). Quanto à necessidade de ajuste da dose, em revisão sistemática, essa deve ser reduzida quando ocorre diminuição da TFG para valores inferiores a 60 ml/min e a função renal monitorada a cada três meses e não se deve iniciar terapêutica de novo com metformina nesse estágio (Sort A).

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Use of metformin according to the renal function – A review based on evidence

ABSTRACT

Introduction and objectives: Metformin is widely used for the oral treatment of type 2 diabetes, considered first-line therapy and used as monotherapy or in combination with other antidiabetic drugs or insulin. Because of its exclusive renal excretion, there are doubts about the safety of its use in diabetic patients with impaired renal function. This evidence-based review aims to clarify the existence of values of GFR, from which the use of metformin should be reduced and/or suspended.

Methods: Search for clinical guidelines, systematic reviews and original studies published in English or Portuguese, between January 1, 2000 and March 31, 2014 using the MeSH terms “metformin”, “glomerular filtration rate” and “chronic kidney disease”. The Strength of Recommendation Taxonomy (Sort) by the American Academy of Family Physicians was used to assign levels of evidence and strength of recommendation.

Keywords:

Metformin

Glomerular filtration rate

Chronic renal disease

Abreviaturas: ADO, antidiabéticos orais; DM 2, *diabetes mellitus* tipo 2; DRC, doença renal crônica; TFG, taxa de filtração glomerular.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: josemendes.web@gmail.com (J.E. Mendes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.03.001>

1646-3439/© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results and conclusions: Eight articles met the inclusion criteria (five clinical guidelines, two systematic reviews and one original article). There was a higher consensus about the values from which to suspend metformin compared to those from which to reduce the dosage. International guidelines and systematic reviews indicate the suspension of metformin when GFR is less than 30 ml/min/m² (Sort A). The need to adjust the dosage, in a systematic review, is indicated when GFR is decreased to less than 60 ml/min/m². The renal function should be monitored every 3 months, and therapy with metformin should not be started at this stage (Sort A).

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A metformina, um agente derivado da guanidina, pertencente à classe farmacológica das biguanidas, continua a constituir a terapêutica de primeira linha no tratamento oral da *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Está disponível no mercado português em formulação oral, quer isolada quer em associação com outros agentes antidiabéticos orais. Pode também ser usada em conjunto com esquemas de insulino-terapia. Pelo seu efeito no nível da redução do peso corporal, é especialmente indicada em diabéticos com excesso de peso. Parece ter ainda benefícios em mulheres com IMC igual ou superior a 25 kg/m² e síndrome do ovário poliquístico quando as restantes opções terapêuticas falham¹. Os seus principais mecanismos de ação são a diminuição da insulino-resistência no nível dos tecidos periféricos com aumento da taxa de uso de glucose pelos tecidos musculares, a diminuição da neoglicogênese hepática e a redução da absorção intestinal de glucose. Apresenta uma biodisponibilidade de 50-60% e é majoritariamente absorvida no nível do intestino delgado. A concentração máxima plasmática é atingida aproximadamente duas horas após a ingestão oral, não se liga a proteínas plasmáticas e tem uma semivida plasmática de 6,2 horas. É eliminada exclusivamente por via renal, inicialmente por filtração glomerular seguida de secreção tubular.

Foram demonstrados maiores benefícios com a terapêutica com metformina quando comparada com outros ADOs no controle da glicemia, do peso corporal e do perfil lipídico. Previne também algumas das complicações cardiovasculares e mortalidade associadas à evolução da DM2, bem como a redução do risco de progressão para DRC.^{2,3}

Relativamente ao perfil de segurança, têm sido apontadas como contraindicações ao seu uso condições potencialmente causadoras de acidose láctica, notadamente idade superior a 65 anos e doença cardíaca, renal, hepática ou pulmonar.^{4,5} Vários estudos sugerem uma correlação linear entre a *clearance* renal da metformina e a função renal.⁶ No entanto, existem inúmeras dúvidas quanto à segurança do uso em doentes com DRC, notadamente quanto ao valor da TFG, que deve indicar a adequação da dose e suspensão. Assim, esta revisão baseada na evidência pretende esclarecer a existência de valores de TFG, a partir dos quais o uso de metformina deve ser reduzido e/ou suspenso.

Métodos

Foi feita uma pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, metanálises e estudos originais publicados em português ou inglês entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2014 por meio dos motores de pesquisa: National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, National Health Service Evidence, Cochrane Library, PubMed e Direção Geral de Saúde. Os termos MeSH pesquisados foram “metformin”; “glomerular filtration rate”; “chronic kidney disease” e considerou-se a combinação “metformin” e “glomerular filtration rate” ou “metformin” e “chronic kidney disease”. Para avaliar a qualidade dos estudos e as forças de recomendação foi usada a Strength of Recommendation Taxonomy

(Sort) da American Academy of Family Physicians.⁷ Segundo essa taxonomia, a qualidade dos estudos está dividida em três níveis de evidência (1: estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente; 2: estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e 3: outra evidência) e a força de recomendação em três graus (A: consistente, evidência orientada para o doente; B: inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e C: consensos, evidência orientada para a doença).

Foram definidos como critérios de inclusão:

- População: constituída exclusivamente por doentes com DM2;
- Intervenção: uso de metformina em DRC;
- Comparação: uso de metformina *versus* outros ADO ou monitoração da função renal em doentes com DRC sob metformina;
- Resultados: indicação para redução da dose ou suspensão da metformina de acordo com a TFG.

Foram excluídos os estudos que incluíam apenas diabéticos tipo 1, em que não existia DRC e naqueles em que a DRC foi causada pela metformina.

Corpo de revisão

Dos 131 artigos identificados na pesquisa efetuada, oito cumpriam os critérios de inclusão. Foram selecionados: três *guidelines*, duas normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas e um estudo original. Os resultados obtidos são resumidos nas tabelas 1, 2 e 3.

Apesar dos seus comprovados benefícios quer como primeira linha isolada, quer como adjuvante de outras terapêuticas, o uso de metformina está ainda limitado numa grande proporção da população diabética, pelo potencial risco de acidose láctica associada ao seu uso. A metformina em doses terapêuticas reduz a captação de lactato pelo fígado, mas os níveis séricos de lactato aumentam apenas ligeiramente, pois o excesso é removido por outros órgãos, notadamente por meio da excreção renal. Com a diminuição da função renal nos doentes com DM2, os níveis séricos de metformina e lactato aumentam e, conseqüentemente, também o risco de acidose láctica.⁸

Ajuste da dose de metformina

Em revisão sistemática de 2011, é estabelecido que a terapêutica com metformina pode ser continuada ou iniciada mesmo com valores de TFG inferiores a 60 ml/min/1,73 m², desde que a função renal seja monitorada a cada 3-6 meses e a dose de metformina seja reduzida quando ocorra redução da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m².¹

No estudo original de Shaw J. et al., que envolveu 12.482 diabéticos com registro de creatinina e cálculo da TFG, seguidos na região de Hull e East Yorkshire entre setembro de 2005 e agosto de 2006, conclui-se que a TFG deve ser privilegiada em relação aos valores de creatinina sérica e que nos diabéticos com DRC grau 3 (TFG

Tabela 1
Resultados das normas de orientação clínica

Referência	Recomendação	
Nice Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes 2014	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser suspensa para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². • A dose de metformina deve ser revista quando a TFG se situa entre 30-45 ml/min/1,73 m². 	A
KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD 2012	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina não deve ser usada para valores de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL nos homens ou ≥ 1,4 mg/dL nas mulheres. • A metformina deve ser suspensa quando TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	C
KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease 2012	<ul style="list-style-type: none"> • É recomendada a continuação da terapêutica com metformina para valores de TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m². • Para valores entre 30 e 44 ml/min/1,73 m² o uso deve ser questionado. • A terapêutica deve ser descontinuada para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². • É recomendada a descontinuação temporária de metformina para TFG < 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda. 	C
DGS NOC terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina 2011	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser descontinuada para valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m². 	C
DGS NOC abordagem terapêutica farmacológica na diabetes tipo 2 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Deve-se reduzir a dose de metformina (< 1.500 mg/dia) quando a TFG entre 30-60 ml/min/1,73 m². • Suspender metformina quando TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	C

30-59 ml/min/1,73 m²) devem ser considerados outros fatores de risco para a continuação do tratamento, notadamente a existência de condições crônicas predisponentes à acidose láctica⁹.

Segundo as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (Nice), a metformina deve ser administrada em dose reduzida quando a depuração renal da creatinina se situar entre 30 e 45 ml/min/1,73 m²¹⁰.

Em *guideline* da National Guideline Clearinghouse “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, recomenda-se que para valores de TFG iguais ou superiores a 45 ml/min/1,73 m² a terapêutica está indicada sem restrições. Para valores entre 30 e 44 ml/min/1,73 m² o seu uso deve ser questionado. Adicionalmente é recomendada a descontinuação temporária de fármacos excretados por via renal ou potencialmente nefrotóxicos em doentes com TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda¹¹.

Paralelamente, a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 refere que se deve optar pela redução da dose de metformina diária (inferior a 1500 mg/dia) quando a TFG se situa entre 30 e 60 ml/min/1,73 m²¹².

Suspensão da metformina

Ao analisar as principais normas de orientação clínica nacionais e *guidelines* internacionais, verifica-se unanimidade no que diz respeito à suspensão de metformina quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m² (estádios 4 e 5 de DRC)¹⁰⁻¹³.

Tabela 2
Resultados das revisões sistemáticas

Referência	Recomendação	
Kajbaf, F. 2013	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser suspensa para valores de creatinina sérica superiores a ≥ 1,5 mg/dL em homens e ≥ 1,4 mg/dL em mulheres e para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	A
Lipska, Kasia et al. Diabetes Care 2011	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina pode ser continuada ou iniciada para valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m² desde que a função renal seja monitorada a cada 3-6 meses. • Deve ser descontinuada para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	A

Tabela 3
Resultados dos artigos originais

Autor e ano	Metodologia	Conclusão	Nível de evidência
SHAW, J. S. 2007	Estudo observacional, transversal e retrospectivo. Calculada a TFG de 12.482 pacientes de Hull e East Yorkshire com o diagnóstico de DM2 e valores de creatinina sérica obtidos entre 1 de setembro de 2005 e 31 de agosto de 2006.	<ul style="list-style-type: none"> • Em diabéticos com DRC grau 4 ou 5 (< 30 ml/min/1,73 m²) a metformina deve ser considerada contraindicação absoluta, enquanto no grau 3 devem-se considerar outros fatores de risco para a continuação do tratamento, notadamente a existência de condições crônicas predisponentes à acidose láctica. 	2

No nosso país, a norma de orientação clínica da DGS 052/2011 atualizada em 30/07/2013 recomenda a suspensão da biguanida quando a TFG for inferior a 60 ml/min/1,73 m², assim como em situações que conduzam à acumulação sérica da mesma (insuficiência renal associada a desidratação, infecção grave, choque), ao aumento da produção de lactato (hipoxia tecidual por insuficiência respiratória ou cardíaca, ou por enfarte do miocárdio) ou à redução da remoção do lactato (insuficiência hepática) pelo risco associado de ocorrência de acidose láctica.¹³ Paralelamente, a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 também reitera a necessidade de suspender esse fármaco quando a TFG atingir valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m²¹².

As publicações internacionais são, no entanto, menos restritivas e indicam a suspensão da metformina para valores de TFG abaixo de 30 mg/ml. Segundo as recomendações do Nice, a metformina é contraindicada para valores inferiores a 30 ml/min/1,73 m²¹⁰. Na *guideline* “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease” da National Guideline Clearinghouse a terapêutica deve ser descontinuada para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m². Adicionalmente é recomendada a descontinuação temporária de fármacos excretados por via renal ou potencialmente nefrotóxicos em doentes com TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda¹¹.

Quanto às revisões sistemáticas encontradas, essas são unânimes ao estabelecer a necessidade de descontinuação da metformina para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m²^{1,14}. A revisão sistemática de 2013, que envolveu 31 *guidelines* e 20 propostas

descritas em literatura, acrescenta que a metformina deve ser suspensa para valores de creatinina sérica iguais ou superiores a 1,5 mg/dL em homens e 1,4 mg/dL em mulheres e para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m² ¹⁴. Também no estudo original de Shaw J. et al. é estabelecido que a metformina deve ser suspensa em diabéticos com DRC graus 4 ou 5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m²)⁹.

Conclusões

A metformina constitui a terapêutica de primeira linha no tratamento da DM2. Existem, contudo, dúvidas quanto ao seu uso em doentes diabéticos com doença renal crônica.

Da análise de todos os estudos publicados até a data, constata-se, de um modo geral, maior consenso quanto aos valores a partir dos quais se deve suspender a metformina em relação aos indicativos para a redução da sua dose.

As normas de orientação do nosso país são mais restritivas quanto ao uso da metformina. Consideram que essa deve ser suspensa quando a TFG se encontra abaixo de 60 ml/min/1,73 m² (Sort C). Por outro lado, as *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas indicam a suspensão da metformina apenas quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m², não obstante a necessidade de monitoração para valores superiores (Sort A).

Quanto à necessidade de ajuste da dose, a única revisão sistemática encontrada com valores concretos indicativos é a de Lipska, de 2011, que refere que a dose deve ser reduzida quando ocorre redução da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m² e a função renal monitorada a cada três meses. Não se deve, contudo, iniciar terapêutica de novo com metformina nesse estágio (Sort A).

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se fizeram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

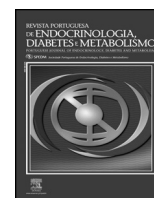
Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1431–7.
2. Saenz A, Mataix AMASMR, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). 3, 2013.
3. Masica AL, Ewen E, Daoud YA, Cheng D, Franceschini N, Kudryakov RE, et al. Comparative effectiveness research using electronic health records: impacts of oral antidiabetic drugs on the development of chronic kidney disease. 2013; 413–22.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Stephen Hauser J, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw-Hill; 2011.
5. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GASE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). 2010; (4).
6. Herrington WG, Nye HJ, Aung T. Metformin use in chronic kidney disease: new evidence to guide dosing. *QJM*. 2013;106(11):1059–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842484>. Acessado em 12 abr 2014.
7. Ebell MH. Strength of Recommendation Taxonomy (Sort): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;(69):548–56.
8. Masharani U. *Diabetes mellitus & hypoglycemia*. Current medical diagnosis and treatment. McGraw-Hill; 2011. p. 1140–88, 2011.
9. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24(10):1160–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17672860>. Acessado em 12 abr 2014.
10. National Institute for Health and Care Excellence. In: Type 2 diabetes – The management of type 2 diabetes [Internet]; 2014. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
12. Norma 001/2011 – Terapêutica da *diabetes mellitus* tipo 2: metformina. 2011. 1–13.
13. Norma 052/2011 – Abordagem terapêutica farmacológica na *diabetes mellitus* tipo 2. 2011.
14. Kajbaf F, Arnouts P, De Broe M, Lalau J. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. 2013;1027–35.



Review

A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes



C. Castro-Correia e M. Fontoura

Serviço de Pediatria, Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica, Centro Hospitalar de S. João, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de janeiro de 2014

Aceite a 21 de outubro de 2014

On-line a 14 de abril de 2015

Palavras-chave:

Disruptores endócrinos

Doenças endócrinas

Pediatria

Puberdade precoce

R E S U M O

Os disruptores endócrinos (DE) são substâncias exógenas ao corpo humano e que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas. Nele se inclui um grupo muito heterogêneo de compostos, que vão desde químicos sintéticos a alguns produtos constituintes naturais de algumas plantas. A avaliação do seu impacto na saúde é extremamente difícil, mas sabe-se atualmente que existem diversas patologias em que estas substâncias podem ter um papel determinante, como causadoras ou amplificadoras das suas manifestações.

A exposição das crianças às ações dos disruptores endócrinos é particularmente preocupante. As crianças têm frequentemente contato com o solo e plantas, levando mãos e objetos à boca, bebem, comem e respiram proporcionalmente mais do que os adultos, e o seu metabolismo mais rápido torna-as particularmente susceptíveis à ação tóxica destes produtos. A exposição durante a vida fetal e perinatal, em fases críticas do desenvolvimento pode ter múltiplas repercussões negativas a longo prazo. Os autores fazem uma breve revisão do atual conhecimento nesta área e das principais repercussões em patologias endócrinas que lhe estão associadas.

É necessário que a comunidade científica se mantenha empenhada neste tema e que a população se informe ativamente acerca do risco devido à presença destas substâncias, alterando comportamentos e promovendo medidas de evicção, sobretudo no feto e na criança

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The influence of environmental exposure to Endocrine Disruptors in the growth and development of children and adolescents

A B S T R A C T

Endocrine disruptors (ED) are exogenous substances to the human body and that interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism or elimination of various hormones. These substances are a very heterogeneous group that includes multiple products, from synthetic chemicals to other substances which are present in some plants. The assessment of their impact on health is extremely difficult, but we know now that there are several diseases in which they have a decisive role, either causing the disease itself or aggravating it.

Exposure to endocrine disruptors in children is a major concern due to the frequent contact with potentially contaminated soil. Besides, children eat, drink and breathe more per body weight compared with adults, and their fast metabolism ensures a higher level of risk. Their exposure to these products ensues in the fetal and perinatal period, in a very important period of their development, unleashing negative consequences on the long run.

It is necessary that the scientific community studies this subject and that the people gets informed about the risks related to these substances, changing behaviors and promoting avoiding measures, mainly concerning the children. The authors review some of the current knowledge in this area, and the main endocrine pathologies associated, seeking to foster reflection on this subject.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Endocrine disruptors

Endocrine diseases

Pediatrics

Precocious puberty

Introdução

No mundo industrializado em que vivemos, inebriados pelos avanços tecnológicos que aumentam o nosso conforto e bem-estar, é relativamente fácil ignorar as consequências e repercussões negativa resultantes da grande utilização de produtos químicos que de forma intensiva são usados em vários setores industriais.

Nas últimas décadas temos assistido a um significativo aumento da prevalência de desvios do desenvolvimento fisiológico normal e na incidência de muitas patologias pediátricas anteriormente consideradas raras¹. Em muitas destas situações a fisiopatologia não está esclarecida e esse desconhecimento permite especular que na sua gênese possam estar envolvidos fenómenos de desregulação endócrina.

A tomada de consciência deste problema é, para além de uma preocupação da sociedade atual, um tema importante de debate na comunidade científica internacional que procura respostas sobre qual a repercussão e mecanismos de ação dos contaminantes ambientais na saúde infantil e juvenil, e suas consequências a longo prazo.

Por disruptores endócrinos (DE) designam-se todas as substâncias exógenas ao corpo humano e que possam interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou eliminação das diferentes hormonas².

Nelas se inclui um alargado e heterogéneo grupo de compostos, tais como químicos sintéticos usados em solventes industriais e os seus derivados (bifenilos policlorados – PCB, dioxinas), em plásticos (bisfenol A – BPA, ftalatos), nos pesticidas (metoxicloro, cloropirifos, diclorodifeniltricloroetano – DDT), em fungicidas (vinclozolina), em vários produtos farmacêuticos (dietilestilbestrol – DES) e em conservantes (parabenos).

Para além destes, também na nossa cadeia alimentar é possível encontrar disruptores endócrinos constituintes naturais de muitas plantas. São globalmente designados por fitoestrogénios, de que são exemplo as isoflavonas, que existem em quantidades consideráveis em certas plantas como a soja³.

Com este trabalho, os autores têm como objetivo fazer uma breve revisão do estado atual do conhecimento relativo a este tipo de substâncias e de qual o seu impacto na saúde infantil e juvenil.

Como em muitas outras situações, também nesta em particular as crianças constituem um grupo de maior risco. No decurso das suas atividades lúdicas com facilidade contactam diretamente com o solo e plantas que os podem expor, de forma inadvertida, a doses elevadas de alguns destes produtos. As crianças, sobretudo as mais jovens, têm uma frequência respiratória mais elevada, o que condiciona a possibilidade de, em ambientes contaminados, terem uma maior inalação de eventuais produtos tóxicos. O facto de a relação entre o volume de líquidos e de alimentos ingeridos e o peso corporal ser superior ao verificado nos adultos, justifica que haja uma maior quantidade relativa de ingestão de substâncias tóxicas.

A exposição a substâncias com capacidade de disrupção endócrina pode começar muito cedo, mesmo in-utero, através da passagem trans-placentária, ou logo na fase perinatal.

A exposição muito precoce a estas substâncias comporta um risco imediato mais elevado devido à imaturidade de todos os sistemas fisiológicos do neurodesenvolvimento, mas implica também um maior risco ao longo da vida do indivíduo, pelas respostas adaptativas que condiciona e pelo aumento exponencial de exposição que condiciona a probabilidade de surgirem patologias.

Métodos

Os autores efetuaram uma pesquisa bibliográfica extensa, a partir da base *pubmed*, utilizando como palavras-chave: disruptores endócrinos, bisfenolA, parabenos, ftalatos e dioxinas.

Foram revistos artigos publicados desde 0 ano 2000 até à presente data, procurando incluir toda a bibliografia relevante. Excepcionalmente serão mencionados artigos anteriores a esta data, pela sua importância e impacto em investigação posterior.

Revisão

O mecanismo de ação dos DE é ainda em grande parte desconhecido. As ações dos DE podem ser mediadas pela ligação direta quer a sistemas enzimáticos quer a receptores nucleares ou de membrana, esteroides e não esteroides, incluindo neurotransmissores³.

A ligação a estes receptores resulta na estimulação ou inibição dos mecanismos de transcrição ou pós-transcrição celular, interferindo com a atividade dos canais de iões ou de proteínas que actuam como segundos mensageiros⁴.

Há várias razões que justificam a dificuldade da avaliação do impacto das ações dos DE na saúde, nomeadamente em idades pediátricas. Algumas substâncias com capacidade de disrupção endócrina, embora actualmente de uso proibido, por serem de lenta degradação podem ainda ser detetadas no meio ambiente, sendo o seu impacto na saúde proporcional à anterior utilização. A migração das populações leva a exposição a diferentes substâncias que mesmo dentro da mesma área geográfica pode variar com o estilo de vida.

Por outro lado, embora do ponto de vista experimental, seja comum avaliar o efeito de cada uma destas substâncias isoladamente, a realidade é que no ambiente elas co-existem, e é portanto expectável que possam interagir entre si, podendo o seu efeito ser aditivo, sinérgico ou de potenciação⁵.

Os DE encontram-se em abundância na cadeia alimentar, pelo que o ser humano é o candidato prioritário para a potencial ingestão e acumulação de produtos tóxicos³. Em geral, os DE têm uma baixa solubilidade na água, mas como são lipossolúveis, acumulam-se no tecido adiposo³.

A exposição a estas substâncias pode ocorrer também por inalação ou por contacto com a pele. Para qualquer tipo de exposição, as ações daí resultantes dependem da susceptibilidade individual, diferente e dependente das características genéticas de cada indivíduo.

Outras das dificuldades que se colocam ao investigar os efeitos da exposição a estes produtos tem a ver com o seu período de latência, que leva a que muitas manifestações só apareçam muito tardiamente.

É conhecido que existem determinadas fases na vida em que há uma maior vulnerabilidade à ação de mecanismos desreguladores cujos efeitos se podem manifestar muitos anos depois. É o que está implícito no conceito de “base fetal da doença adulta”, como foi sugerido por Barker em 1997, propondo que as fases de desenvolvimento fetal e neonatal são um período crítico de elevada susceptibilidade a fenómenos de desregulação que pode levar a mecanismos fisiopatológicos adaptativos que condicionam o futuro desenvolvimento^{6,7}.

As substâncias com capacidade de disrupção endócrina existem no meio ambiente nos mais diversos contextos.

Os PCB (bifenilos policlorados) são compostos que foram intensamente utilizados na indústria até aos anos 70, data a partir da qual o seu uso foi proibido. Eram utilizados em óleos, lubrificantes e isolantes elétricos. Como resultado da sua utilização alargada e em quantidades maciças, ainda permanecem como um dos contaminantes ambientais mais importantes².

As dioxinas são substâncias obtidas como subproduto de processos industriais, devido à combustão incompleta de compostos orgânicos. Provêm de incineradores, desperdícios de fábricas, combustão de petróleo e derivados. O ser humano está exposto às suas ações de modo direto através de emissões efetuadas

Tabela 1
Disruptores Endócrinos - Origem e efeitos hormonais

Ftalatos	Cosméticos Embalagens de comida Brinquedos Materiais de construção Materiais médicos	Bloqueiam os receptores dos estrogénios
BPA	Agente estabilizante do plástico Recipientes e garrafas de plástico Material dentário Revestimento interno de latas Tintas, resinas	Efeitos estrogénicos
PCB	Transformadores e condensadores eléctricos Agente plastificante de tintas Subproduto de vários processos industriais	Ativação aos receptores dos estrogénios (efeito estrogénico/androgénico); Bloqueio dos receptores da tiroxina
Dioxinas	Subprodutos residuais formados na incineração de materiais com cloro, fabrico de metais, papel, herbicidas	Efeito antagonista dos estrogénios
Pesticidas	Amitrol Atrazina DDT Metoxicloro	Inibe a síntese das hormonas tiroideas Ativação dos receptores de estrogénios e androgénios Efeito estrogénico, efeito anti-androgénicos, interferência com síntese hormonal Efeito estrogénico

BPA: Bisfenol A; DDT: Diclorodifeniltricloroetano; PCB: Bifenilos Policlorados;

para a atmosfera e de modo indireto, por contaminação da água, solo e alimentos⁸.

Os ftalatos são utilizados na manufatura de plásticos flexíveis, pavimentos, tintas plásticas, vernizes e instrumentos médicos, como os cateteres. Existem também em sabões e champôs⁹. A sua semi-vida no organismo é de horas, sendo metabolizados rapidamente e excretados nas fezes e urina.

Os parabenos são substâncias usadas sobretudo em produtos de cosmética e alguns na indústria alimentar. A sua absorção por via cutânea é muito elevada, sendo metabolizados a nível hepático com os seus metabolitos a ser excretados na urina. Condicionam fenómenos de mimetismo estrogénico¹⁰.

Os compostos perfluorados são uma classe de substâncias que pelas suas propriedades são utilizadas na produção de materiais resistentes às manchas, óleos e água, sendo o constituinte de muitos produtos de combate ao fogo¹¹. Um dos mais conhecidos destes compostos é o Teflon.

A genisteína é uma substância presente na soja e que tem ações idênticas às dos estrogénios.

O BPA é um monómero sintético utilizado na produção de plásticos policarbonados e é um dos produtos com maior utilização a nível mundial. Entra na composição de grande parte do plástico das garrafas de água que bebemos diariamente. Até muito recentemente, era também utilizado no fabrico dos biberões plásticos. É ainda um componente importante dos selantes dentários, assim como dos cateteres utilizados em medicina. A sua produção anual estima-se que seja de 1,7 milhões de toneladas.

Em países industrializados, foi demonstrada a presença de BPA em mais de 95% das pesquisas efectuadas em amostras de urina. Este produto tem a característica de contaminar em grande escala o ambiente por facilmente se separar das estruturas em que se encontra, quando há alterações da temperatura ou após a lavagem com substâncias ácidas ou alcalinas¹² (tabela 1).

Em 2007, foi publicado o relatório do consenso obtido por um grupo de investigadores da área de toxicologia ambiental sobre as acções do BPA. Nele é relatado como evidente que o efeito do BPA no

meio ambiente é detetado mesmo quando usado em doses muito baixas, que a sensibilidade a este agente varia ao longo da vida, que o BPA é capaz de induzir alterações epigenéticas e que está associado a alterações do sistema reprodutor e neuro-comportamental¹².

Em 2010, a FDA emitiu um aviso alertando para os potenciais riscos associados à utilização do BPA, sobretudo sobre a sua utilização no fabrico de biberões e no revestimento de latas de leite para lactentes¹³.

Quando as substâncias com capacidade de disrupção endócrina começaram a ser utilizadas em larga escala pela indústria, as empresas efetuaram vários estudos de segurança. Estes foram efetuados com base no conceito de dose-efeito e pretendiam estabelecer um limite de dose para a sua utilização pelos seres humanos sem que houvesse o perigo de consequências nefastas. Verificou-se no entanto que, relativamente aos DE, o seu efeito não é linearmente dependente da dose. Com algumas destas substâncias, verifica-se que a curva dose-efeito é similar à letra U, com doses muito pequenas a serem capazes de ter efeitos idênticos a doses mais elevadas em termos de disfunção endócrina¹².

As alterações ao normal desenvolvimento neuro-endócrino que se considera serem influenciadas pela presença de DE, podem ter nalguns casos um dimorfismo sexual mas em muitas situações não tem qualquer relação com o sexo do indivíduo.

Efeitos no sexo feminino

Puberdade precoce

Nas últimas décadas, tem sido referido na literatura uma tendência crescente para o aparecimento precoce de sinais de desenvolvimento pubertário, sobretudo no sexo feminino¹⁴.

A idade média do aparecimento da menarca era de 17 anos no século XIX e estabilizou nos 12-13 anos desde os anos 40 do século passado. Esta rápida evolução, ocorrida num tempo tão curto, seguramente que não tem a ver com modificações genéticas e estará provavelmente associada à modificação de factores ambientais e à melhoria das condições socioeconómicas.

Apesar da idade média do aparecimento da menarca se ter mantido estável ao longo das ultimas décadas, surgiram recentemente na literatura trabalhos referindo, na população americana, o aparecimento de telarca em idades bastante mais jovens levantando-se a hipótese de haver uma “natural” antecipação do tempo da puberdade feminina.

Os mesmos resultados foram mais tarde referidos em estudos efectuados em alguns países europeus de certa forma confirmando que, actualmente, uma significativa parte das raparigas tem um desenvolvimento da glândula mamária em idades mais precoces. Como, apesar deste fenómeno, a idade média de aparecimento da menarca não se alterou de forma significativa é possível especular que este desenvolvimento mamário precoce possa traduzir apenas o prolongamento do tempo de desenvolvimento pubertário por variantes normais da puberdade¹⁵.

Os DE podem ser responsáveis pelo desenvolvimento precoce da glândula mamária através da sua capacidade de estimularem directamente os receptores estrogénicos ou condicionarem um aumento da sua sensibilidade aos baixos níveis de estrogénios circulantes. Há também a possibilidade de os DE promoverem a nível do SNC um aumento da secreção de Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH)¹⁶.

Foi através de estudos experimentais em animais no laboratório que primeiro se estabeleceu uma relação de causa e efeito entre a ação de substâncias DE e alterações pubertárias. Em ratos, a administração de metoxicloro (pesticida utilizado na agricultura) durante a gestação, provocou um desenvolvimento pubertário precoce nos descendentes⁴. Este mesmo fenómeno foi obtido

utilizando nas mesmas condições o BPA, as dioxinas e a genistéina.

Nos seres humanos a demonstração desta associação entre DE e alterações pubertárias resultaram de estudos após exposições acidentais a grandes quantidades destas substâncias. Em 1973, cerca de 4000 indivíduos estiveram expostos acidentalmente a grandes quantidades de compostos de Bifenilos Polibrominados (PBB). Verificou-se que as suas filhas apresentaram uma idade mais precoce de aparecimento da menarca quando comparadas com as filhas de um grupo controlo que não tinha sofrido aquela exposição¹⁷.

Há vários artigos publicados na literatura demonstrando uma clara associação entre a ação de algumas substâncias com capacidade de DE, como por exemplo os ftalatos e o aumento da incidência de telarca precoce^{18,19}.

Rasier et al.²⁰ mostraram que os ratos submetidos in útero à exposição a DDT tinham precocidade sexual. Pode-se especular que este mesmo fenómeno possa em parte ser observado no ser humano, onde se verifica um desenvolvimento sexual mais precoce nas meninas adoptadas em países desenvolvidos, mas provenientes de regiões em que a utilização do DDT como inseticida ainda é permitida. O mecanismo de ação do DDT que leva ao avanço da idade de início da puberdade ainda não é conhecido, mas pensa-se que possa ser estabelecido precocemente verificando-se mesmo quando se trata de uma exposição transitória²⁰.

Síndrome de ovário poliquístico

A síndrome do ovário poliquístico, muito frequente nas adolescentes, caracteriza-se por anovulação persistente, oligomenorreia e hiperandrogenismo. Acompanha-se por vezes de uma insensibilidade parcial à ação da LH (Hormona Luteinizante), com cerca de metade dos casos apresentando também obesidade e resistência à insulina, fatores que aumentam o risco futuro de patologia cardiovascular²¹. A SOP é a principal causa de diminuição da fertilidade.

Em estudos com animais, verifica-se que os fetos submetidos in útero a elevadas concentrações de testosterona desenvolvem um fenótipo típico da SOP²². Pode-se conceber que no ser humano, se durante a gestação ocorrer uma exposição fetal a DE com potente efeito androgénico isso possa resultar, mais tarde, no aparecimento durante a puberdade, de manifestações clínicas da SOP. Um estudo efetuado em mulheres com diagnóstico da SOP mostrou que estas tinham níveis plasmáticos mais elevados de BPA do que as de um grupo controlo sem doença²³.

Cancro da mama

O cancro da mama é uma das patologias cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. É possível que a exposição a múltiplas substâncias ambientais seja um fator a considerar na sua etiologia, pois não é de esperar que haja alterações genéticas na população que ocorram em tão curto espaço de tempo. Os DE com actividade xenoestrogénica, que têm um efeito indutor da proliferação celular, podem aumentar o período de crescimento dos ductos e dos alvéolos da glândula mamária que ocorre normalmente durante o ciclo menstrual e estar implicados no desenvolvimento desta patologia^{24,25}.

Estudos efetuados em pacientes com cancro da mama, permitiram demonstrar que alguns DE podem modificar a atividade enzimática celular, provocando um aumento do número de células com maior capacidade de metastização^{26,27}.

As filhas de mulheres tratadas com DES durante a gravidez, ao atingirem a 5ª década de vida, apresentaram um risco 2,5 vezes superior de cancro da mama, fazendo pressupor que o efeito do

DES se estabeleceu ainda *in utero*²⁴. Em estudos de experimentação animal obtiveram-se resultados idênticos como quando foram utilizadas as dioxinas²⁶ ou BPA²⁷.

Sexo masculino

Infertilidade

Um dos efeitos mais frequentemente associado à ação dos DE é o aparecimento de oligospermia e diminuição da fertilidade. Várias substâncias têm sido apontadas como responsáveis deste fenómeno, nomeadamente os ftalatos¹² e o PCB^{28,29}. Na Dinamarca, em 2009, foi efetuado um estudo que envolveu 105 homens, com uma idade mediana de 19 anos, e que demonstrou a existência de uma associação entre os níveis séricos de compostos perfluorados e menor concentração de espermatozoides³⁰.

Meeker et al. avaliaram, em 190 homens seguidos numa consulta de infertilidade, a relação existente entre a exposição ao BPA e a presença de oligospermia e/ou lesão do ADN dos espermatozoides, verificando que havia uma correlação positiva entre ambos³¹.

Alterações da genitália

A criptorquidia e a hipospádias são alterações comuns do tracto genital masculino que afetam cerca de 2-9 e 0,2-1%, respetivamente, da população de recém-nascidos do sexo masculino. A sua incidência apresenta uma marcada variação geográfica com um aumento significativo em algumas regiões, pensando-se que possa ser devida à presença de ftalatos³².

A exposição prenatal a ftalatos e a BPA associa-se a adrenarca mais tardia; se a exposição a estas substâncias ocorrer na infância, determina diminuição dos níveis de testosterona na puberdade³³.

Hiperplasia e cancro da próstata

O cancro da próstata é o tumor sólido mais frequente no sexo masculino. A hiperplasia benigna da próstata afeta cerca de 50% dos homens com mais de 50 anos³⁴. Como a próstata possui receptores específicos para os estrogénios (ER α e β) é provável que os estrogénios possam estar envolvidos na etiologia destas patologias.

A avaliação efetuada em mais de 55.000 agricultores que utilizavam correntemente pesticidas permitiu demonstrar a existência de uma correlação entre a taxa de incidência do cancro da próstata e a exposição a um fungicida (metilbrometo). Para além desta também foi encontrada a mesma correlação para outros 6 pesticidas dos 45 que foram usados. Todos os pesticidas eram metabolizados através do sistema do citocromo P450 que diminui a eliminação de compostos com efeito estrogénico³⁵.

Um mecanismo similar foi demonstrado aquando da exposição a compostos da família dos PCB e hidrocarbonetos aromáticos polihalogenados (dioxinas, BPA e dibenzofuranos). Estes compostos inibem a atividade da sulfotransferase dos estrogénios, aumentando a sua biodisponibilidade para atuar nos órgãos alvo³⁴.

Num trabalho publicado em 2006, Hardell et al. verificaram que no homem, os níveis de PCB no tecido adiposo se correlacionavam positivamente com a presença de cancro da próstata³⁶.

Em vários estudos de experimentação animal foi encontrada uma relação positiva entre a exposição fetal a DES e o aparecimento de anomalias da próstata adulta, incluindo um risco aumentado de carcinogénese³⁷.

As doses de BPA a que os seres humanos estão expostos regularmente em países desenvolvidos são capazes de induzir o crescimento celular em neoplasias prostáticas³⁸. Em experimentação animal, a exposição fetal e/ou neonatal a doses baixas de BPA induz o aparecimento de atipia severa nas células

prostáticas do adulto mesmo exposto a níveis normais de estrogénios e testosterona³⁹. Há um mecanismo epigenético, com metilação anormal do genoma em áreas que induzem ou freiam a transcrição de determinados genes responsáveis pelo aumento da carcinogénese³⁹.

Efeitos neuroendócrinos

O sistema neuro-endócrino que efectua a conexão entre o sistema nervoso central e os sistemas endócrinos, pode ser um dos alvos da ação disfuncional dos DE.

A influência da ação de PCB e pesticidas organoclorados a nível hipotalâmico provoca alterações da secreção da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), sendo este efeito dependente da dose mas de resposta variável⁴⁰.

Os DE podem atuar nos receptores hormonais presentes nas células hipotalâmicas e hipofisárias, que através de efeitos de retro-controlo positivo ou negativo, modulam a atividade hormonal destas áreas.

Como foram identificados numerosos neurotransmissores que são sensíveis à ação de disruptores endócrinos, é possível conceber que da sua alteração resultem repercussões na capacidade cognitiva, de aprendizagem ou de memória⁴⁰.

Como alguns xenoestrogénios interferem com a atividade do transportador da dopamina é possível colocar a hipótese de haver uma ligação entre o recente aumento das patologias neurodegenerativas e a presença de disruptores endócrinos⁴¹.

Efeitos sobre tiroide

A ação dos DE pode interferir com a entrada do iodo na célula tiroideia impedindo a normal síntese de hormonas tiroideas. É o mecanismo de ação do perclorato, químico presente de modo disseminado na água. A capacidade de interferência na síntese de hormona tiroideia surge mesmo com doses muito baixas, estando a sua concentração muito aumentada no leite materno⁴². O seu efeito depende da quantidade de iodo presente no ambiente, sendo que em áreas com depleção de iodo, a exposição simultânea a este químico desencadeia hipotiroidismo.

As isoflavonas, presentes na soja têm capacidade para bloquear a enzima tireoperoxidase (TPO). Labib et al. e Chorazy et al. publicaram artigos onde são relatados casos de bócio desencadeados pela ingestão de produtos, destinados à alimentação de lactentes, mas contendo soja^{43,44}.

Os compostos com BPA têm a capacidade para bloquear os receptores da tiroxina⁴⁵, o que poderá resultar no aparecimento de hipotiroidismo.

A ingestão pelo lactente, de fórmulas à base de soja, implica um maior risco de tiroidite auto-imune na segunda década de vida⁴⁶. Os níveis séricos de PCB em jovens adolescentes estão também associados a um maior risco desenvolvimento de tiroidite auto-imune⁴⁷.

Obesidade e síndrome metabólico

Tem havido um aumento explosivo da incidência de excesso de peso e obesidade em todas as faixas etárias, mas de forma preocupante nas idades mais jovens. Isto tem sucedido tanto nos países desenvolvidos como naqueles em vias de desenvolvimento, nestes frequentemente coexistindo com malnutrição. Este surto de obesidade tem sido atribuído a modificações do estilo de vida, com uma ingestão alimentar excessiva associada a diminuição da atividade física.

Um dos primeiros investigadores a colocar a hipótese de existir uma associação entre a obesidade e a ação dos DE foi

Tabela 2

Disruptores endócrinos – Principais patologias associadas

Puberdade precoce central	Metoxicloro, BPA, dioxinas, bifenilos polibrominados, DDT, genisteína
Telarca precoce	Ftalatos
Síndrome de ovário poliquístico	BPA
Cancro da mama	DES, dioxinas, BPA
Infertilidade masculina	Ftalatos, PCB, compostos perfluorados, BPA
Alterações genitália	Ftalatos
Hiperplasia/cancro próstata	Fungicidas, pesticidas, PCB, dioxinas, BPA, dibenzofuranos, DES
Efeitos neuroendócrinos	PCB, pesticidas
Hipotiroidismo	Perclorato, isoflavonas, BPA
Obesidade e síndrome metabólico	BPA

BPA: Bisfenol A; DDT: Diclorodifeniltricloroetan.

Baillie-Hamilton PF que, em 2002, publicou um trabalho sobre a associação entre a obesidade e o marcado aumento na utilização de produtos químicos, a partir dos anos 1940-50⁴⁸. Este autor cita numerosos estudos em que se relata a influência de vários produtos no desencadear de obesidade. A hipótese de explicação para este fenómeno então colocada passava pela alteração provocada no sistema hormonal, na sensibilidade aos neurotransmissores e na regulação do sistema nervoso simpático.

Existem alguns estudos epidemiológicos em que se refere que a exposição a DE durante algumas fases do desenvolvimento poderá estar associada ao aparecimento ulterior de excesso de peso e obesidade⁴⁹.

Em experimentação animal, o aparecimento de obesidade na puberdade ou na idade adulta depende da quantidade, da duração e da idade da exposição fetal, a DES⁴⁹.

A partir de 2006, foram publicados artigos que introduziram o conceito de “obesogénio” para caracterizar substâncias que regulam inapropriadamente o metabolismo lipídico promovendo a obesidade⁵⁰.

Os níveis de BPA a que se encontra frequentemente exposto o ser humano, provocam um hiperinsulinismo transitório que se mantido ao longo do tempo, pode resultar em resistência à ação da insulina⁵¹. O BPA inibe a libertação de adiponectina, uma hormona libertada pelo adipócito e que promove uma melhor da resposta à insulina⁵².

O BPA tem capacidade para induzir a diferenciação de células 3T3-L1 (fibroblastos do rato, com capacidade para se diferenciarem em adipócitos) em adipócitos, assim como aumentar a sua proliferação⁵³.

Existem alguns estudos que procuram relacionar a exposição prenatal a DE com o Índice de massa corporal (IMC), em crianças e adolescentes. Delvaux et al. investigaram a relação entre a exposição prenatal a algumas destas substâncias, nomeadamente cádmio, e a composição corporal de crianças entre os 7-9 anos de idade, tendo encontrado uma relação negativa entre ambos, no sexo feminino. Ou seja, quanto maior a exposição prenatal a cádmio, menor o IMC e o perímetro abdominal. Isto demonstra a existência de uma relação entre a exposição prenatal a DE e a influência tardia destes sobre a composição corporal⁵⁴.

Sabe-se que a desregulação das hormonas com ação neuropeptídica interfere com a atividade neuronal hipotalâmica, podendo levar à obesidade. Este equilíbrio é facilmente alterado pela presença de DE que apresentem capacidade estrogénica, através de uma interferência a nível do comportamento alimentar e da própria taxa metabólica basal. Uma outra via de influência dos DE pende-se com a sua ligação ao sistema de endocanabinoides, provocando um efeito orexigenico central⁵² (tabela 2).

Conclusões

Esta é uma área do conhecimento médico importante, atual e original e que se encontra em franca expansão. É um dado adquirido que existem substâncias que funcionam como contaminantes ambientais e que são susceptíveis de causarem doença.

Muitas das patologias implicadas têm mecanismos epigenéticos que se estabelecem precocemente “*in utero*” ou logo após o nascimento, sendo fundamental aplicar aquilo que é referido nos Consensos da “*Endocrine Society*”, como o princípio da precaução. As populações devem ser informadas acerca destes temas e tomadas medidas, quer a nível governamental quer individual de modo a tentar minimizar o efeito, ainda parcialmente desconhecido, da exposição a estas substâncias.

Em 2011 a *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e a *Pediatric Endocrine Society* (PES) publicaram um “*Call For Action Statement*” com o objetivo de alertar os endocrinologistas pediátricos para o papel dos disruptores endócrinos na sua actividade clínica e de investigação⁵⁵.

É imperioso aumentar o grau de conhecimento médico relativo à presença deste tipo de substâncias no nosso país. Na actividade clínica diária e perante algumas situações patológicas, é necessário considerar a influência de poluentes ambientais, e ponderar a sua pesquisa e doseamento.

Não é demais salientar o papel do Pediatra neste contexto, devendo assumir um papel ativo na sociedade, de modo a difundir estes conhecimentos no âmbito da saúde infantil e juvenil. A principal recomendação que emerge dos Consensos referidos anteriormente é a necessidade de informar a população acerca do risco devido à presença destas substâncias, implicando alterações de comportamentos e medidas de evicção, sobretudo no feto e na criança.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

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

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

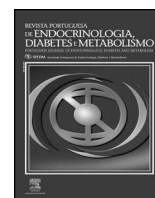
Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:137-45.
- Sonnenschein C, Soto A. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:363-70.
- Diamanti-Kandarakis E. Endocrine-Disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30:293-342.
- Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*. 2010;9:1-15.
- Crews D, Putz O, Thomas P, Hayes T, Howdeshell K. Animal models for the study of the effects of mixtures, low doses, and the embryonic environment on the action of endocrine disrupting chemicals SCOPE/IUPAC. Project Implications of endocrine active substances for human and wildlife. 2003;75:2305-20.
- Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*. 2002;17:2839-41.
- Barker DJP. Maternal Nutrition Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *Nutrition*. 1997;13:807.
- Alves C, Flores L, Cerqueira T, Toralles M. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com actividade estrogenica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. *Cad Saúde Publica*. 2007;23:1005-14.
- Barlow NJ, Foster PM. Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to phtalate. *Toxicol Pathol*. 2003;31:397-410.
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol*. 2010;30:301-12.
- Trojanowicz M, Koc M. Recent developments in methods for analysis of perfluorinated persistent pollutants. *Mikrochim Acta*. 2013;180, 957-941.
- Saal F, Akingbemi B, Belcher S, Blrnbaum L, Crain D, Eriksen M. Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicol*. 2007;24:1-26.
- Myers JP, Saal F, Akingbemi B, Arizono K, Belcher S, Colborn T. Why Public Health Agencies cannot depend on Good Laboratory Practices as a criterion for selecting data: the case of Bisphenol. *Environ Health Perspect*. 2009;117:309-15.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668-93.
- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324:39-44.
- Ozen S, Darcas S. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Ped Endo*. 2011;3:1-6.
- Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS. Age at menarche and Tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology*. 2000;11:641-7.
- Buck L, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121:S192-207.
- Doherty L, Bromer J, Zhou Y, Aldad T, Taylor H. In utero exposure to DES or BPA-A increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer*. 2010;1:146-55.
- Rasier G, Parent AS, Gerard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of GnRH secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod*. 2007;77:734-42.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to PCOS. *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
- Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. PCOS and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:127-41.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor BPA, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*. 2004;51:165-9.
- Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W. Prenatal DES exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1509-14.
- Soto A, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:125-33.
- Brown NM, Manziolillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis*. 1998;19:1623-9.
- Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasia and carcinoma in situ following fetal. BPA exposure *Reprod Toxicol*. 2007;23:383-90.
- Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Alstshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to PCB and DDE. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1505-11.
- Daling JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Garaedts JP, Kelinjans JC. Decreased human semen quality and PCB in blood. *Hum Reprod*. 2002;17:171-89.
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect*. 2009;117:923-7.
- Meeker J, Ehrlich S, Toth T, Wright D, Calafat A-<ETAL>. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary BPA-A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol*. 2010;30:532-9.
- Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth defects res a clin mol teratol*. 2010;88:910-9.
- Ferguson K, Peterson K, Lee J, Mercado-Garcia A, Blank-Goldenberg C, Tellez-Rojo M, Meeker J, et al. Prenatal and peripubertal phtalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Toxicol*. 2014;47:70-6.
- Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat cancer*. 2008;15:644-9.
- Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer causes control*. 2006;17:353-73.
- Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006;48:700-7.
- Aray Y, Mori T, Suzuki Y, Bern HA. Long term effects of perinatal exposure to sex steroids and DES on the reproductive system of male mammals. *Int Rev Cytol*. 1983;84:235-68.
- Wetherill YB, Hess-Wilson JK, Comstock CE, Shah SA, Buncher CR, Sallans L, et al. BPA facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Mol cancer Ther*. 2006;5:3181-90.

39. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prind GS. Developmental exposure to estradiol and BPA increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase Type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006;66:5624–32.
40. Gore AC, Wu TJ, Oung T, Lee JB, Woller MJ. A novel mechanism for endocrine-disrupting effects of PCB: direct effects on GnRH neurons. *J Neuroendocrinol.* 2002;14:814–23.
41. Alyea R, Watson CS. Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17 beta estradiol. *Environ Health Perspect.* 2009;117:778–83.
42. Pearce EN, Leung AM, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, et al. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston area women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1673–7.
43. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics.* 1995;96:148–50.
44. Labib M, Gama R, Wright J, Marks V, Robins D. Dietary maladvice as a cause of hypothyroidism and short stature. *Brit Med J.* 1989;298:232–3.
45. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M<ETAL>. Thyroid hormone action is disrupted by BPA as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5185–90.
46. Fort P, Moses N, Fasano M, Goldberg T, Lifshitz F. Breast and soy formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J Am Coll Nutr.* 1990;9:164–7.
47. Schell LM, Gallo MV. Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. *Physiology & Behaviour.* 2010;99:246–53.
48. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8:185–92.
49. Vasiliu O, Cameron L, Gardiner J, Deguire P, Karmaus W. PBB PCB, body weight and the incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology.* 2006;17:352–9.
50. Newbold R, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:912–7.
51. Grunn F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology.* 2006;147:S50–5.
52. Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental- endocrine disruptors and obesity: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:403–8.
53. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by delta 9-THC and anandamide. *Physiol behave.* 2002;76:241–50.
54. Delvaux I, Cauwenberghe J, Hond E, Schoeters G, Govarts E, Nelen V, Larebeke N, Sioen I, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7–9 years. *Environmental Research.* 2014;132:24–32.
55. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3056–8.



Review

Obesidade: um fenótipo de dependência?



Gabriela Ribeiro^{a,*}, Osvaldo Santos^{b,c} e Daniel Sampaio^{d,e}

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^d Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^e Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 4 de agosto de 2014

Aceite a 2 de dezembro de 2014

On-line a 16 de maio de 2015

Palavras-chave:

Obesidade

Dependência

Binge eating disorder

R E S U M O

É geralmente aceite que a ingestão excessiva de alimentos de elevada palatibilidade, geralmente ricos em açúcar e em gordura, exerce fortes influências no sistema de recompensa cerebral. No entanto, continua a ser debatido se a sua ingestão pode levar a sintomas de dependência. Existe evidência crescente de paralelismos neurobiológicos e clínicos entre indivíduos obesos e dependentes e, apesar de existirem também distinções relevantes entre as duas patologias, o fenótipo de dependência alimentar parece desempenhar um papel importante na etiopatologia da obesidade e do *Binge Eating Disorder* (BED). Considerar um modelo de dependência alimentar para os pacientes com BED e para alguns indivíduos com obesidade, pode contribuir para novas perspetivas de intervenção farmacológica e de intervenções terapêuticas que visem a aprendizagem efetiva de estratégias para controlar a hiper ingestão a longo termo.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Obesity: A dependency phenotype?

A B S T R A C T

It is widely accepted that overeating of palatable foods can have powerful effects on brain reward systems. However, it is still debated whether their excessive intake can produce symptoms of dependence such as those seen in drug addiction. There is increasing evidence of neurobiological and clinical underpinnings of obesity and drug addiction, and although there are still relevant differences between the two disorders, the food addiction phenotype seems to have an important role in obesity and Binge Eating Disorder (BED). To consider a food addiction framework for patients with BED and, at least, for some obese individuals, may contribute to new pharmacological interventions as well as behavioral therapies aiming the long-term control of overeating.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Obesity

Addiction

Binge eating disorder

Introdução

Estima-se que a nível mundial 1,5 mil milhões de adultos tenham pré-obesidade (índice de massa corporal – IMC – entre 25,0–29,9 Kg/m²) ou obesidade (IMC \geq 30 Kg/m²)¹, contribuindo para o aumento da morbilidade (diabetes, hipertensão arterial,

doença coronária, dislipidemia, patologia biliar, e cancro)² e mortalidade, bem como para um elevado *burden económico*^{3,4}. Em Portugal, considerando os estudos mais recentes de prevalência desta patologia entre adultos (18–64 anos de idade) verificou-se um aumento de 15 para 19,9% para homens, e de 13,4 para 19,8% para mulheres^{5,6}.

A definição clássica de obesidade traduz-se num fenótipo resultante de ingestão alimentar excessiva que, combinada com sedentarismo, favorece um balanço energético positivo e, conseqüentemente, o aumento ponderal. Este desequilíbrio entre

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.ribeiro2@campus.ul.pt (G. Ribeiro).

a energia ingerida e despendida pode ser revertido através da restrição energética e exercício. No entanto, a efetividade a médio ou longo prazo das intervenções com objetivo de redução do peso baseadas neste pressuposto demonstraram que a obesidade é uma patologia determinada, e mantida, por mecanismos bastante mais complexos. Existe evidência quanto ao envolvimento de circuitos neurais implicados na regulação do apetite e na etiopatologia da obesidade, sugerindo que esta doença deve ser considerada no espectro das patologias neuropsicológicas⁷.

A obesidade é determinada por complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, mediados em grande parte por sistemas neurais e hormonais⁸. Entre os fatores ambientais destacam-se alterações dramáticas no ambiente alimentar, nomeadamente a ampla disponibilidade de alimentos com teores elevados de açúcar e de gordura, de grande palatibilidade, elevada conveniência e de baixo custo, muito frequentemente providenciados em porções desadequadas⁹.

A ingestão alimentar excessiva desempenha um papel fundamental na obesidade e resulta, pelo menos em parte, da experiência de prazer que está associada à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade¹⁰. Alimentos de elevada palatibilidade, ricos em açúcar e em gordura, ativam circuitos de recompensa do sistema nervoso central, através de mecanismos orais e pós-orais^{11,12}, contribuindo para o aumento da sua ingestão¹³.

Para além de estar implicado no prazer desencadeado por recompensas naturais como a comida, o sistema de recompensa cerebral constitui a base neural para os fenómenos relacionados com a dependência. Ou seja, as drogas de adição atuam nos mesmos mecanismos neurais que modulam a motivação para procurar e obter alimentos¹⁴. A dopamina (DA) em particular, sendo um neurotransmissor chave da dependência, desempenha um papel extremamente relevante na regulação da ingestão alimentar e nos efeitos de reforço dos alimentos. O sistema dopaminérgico, através de vias de recompensa mesolímbicas (que regulam mecanismos de percepção de recompensa e emoções), mesoestriatais (envolvidas na formação de comportamentos habituais) e vias mesocorticais (relacionadas com a função executiva) constitui um substrato comum na neurobiologia de perturbações da adição e de procura de alimentos de elevada palatibilidade¹⁵.

Existe evidência crescente de que a disrupção da homeostase energética pode afetar o circuito de recompensa cerebral e que a hiper-ingestão de alimentos de elevada palatibilidade pode levar a alterações neste sistema, resultando num padrão de ingestão compulsiva com características semelhantes às do fenótipo de dependência¹⁴. A investigação nesta área tem produzido evidências que realçam as semelhanças neurais e comportamentais subjacentes à dependência e a alguns fenótipos de obesidade^{13,14,16}.

A *Yale Food Addiction Scale* (YFAS)¹⁷ é o instrumento mais utilizado para avaliar a dependência alimentar^{18–26}. Esta escala aplica os sete critérios de dependência de substâncias do *Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR)²⁷ [tabela 1] ao comportamento alimentar, permitindo identificar indivíduos que exibem sintomas de dependência relativamente a alimentos ricos em açúcar e/ou gordura (e, portanto, de elevada palatibilidade).

Esta revisão narrativa apresenta as principais semelhanças genéticas, neurobiológicas e clínicas entre a obesidade e a dependência. Serão ainda apresentadas as evidências mais recentes de dependência alimentar em humanos.

Evidência relativa a bases genéticas comuns

Na última década, vários estudos demonstraram que o alelo Taq I A1 do gene que codifica o recetor D₂ de DA (D₂R DA) está associado tanto com a dependência, nomeadamente com o alcoolismo, abuso de drogas, tabagismo e jogo compulsivo, como com a

Tabela 1

Critérios de diagnóstico de dependência de substâncias definidos pelo DSM-IV-TR

1. Tolerância, definida por um dos seguintes critérios:
 - a. Necessidade de quantidades marcadamente aumentadas de substâncias para atingir intoxicação ou o efeito desejado.
 - b. Efeito marcadamente diminuído com o uso contínuo da mesma quantidade da substância.
2. Abstinência, manifestada por um dos seguintes critérios:
 - a. Síndrome de abstinência característica da substância
 - b. A mesma substância (ou outra semelhante) é usada para aliviar ou evitar sintomas de abstinência
3. A substância é frequentemente usada em grandes quantidades, ou durante um período de tempo superior ao pretendido
4. Desejo persistente ou esforço mal sucedido para diminuir ou controlar o uso da substância.
5. Grandes períodos de tempo despendidos em atividades necessárias para obter a substância, usá-la ou recuperar-se dos seus efeitos.
6. Redução ou abandono de atividades sociais, recreativas ou ocupacionais devido ao uso da substância.
7. Uso continuado da substância, apesar da consciência de que o mesmo está a causar ou a agravar um problema físico ou psicológico persistente/recorrente.

obesidade^{28,29}. De forma semelhante, mutações no gene do recetor de canabinóides de tipo 1 (envolvidos em vias homeostáticas e de recompensa) estão relacionadas com o risco de obesidade³⁰ e com a dependência³¹. Por outro lado, o polimorfismo A118G no OPRM1 (gene do recetor μ -opióide) tem sido associado com maior vulnerabilidade para o *Binge Eating Disorder* (BED)³² e para o alcoolismo³³.

Evidência relativa a bases neurobiológicas comuns

Para além dos aspectos etiogenéticos em comum, verificam-se também semelhanças ao nível de estruturas cerebrais e do perfil bioquímico de indivíduos dependentes e de indivíduos obesos, existindo paralelismos em circuitos neurais relacionados com o processamento da recompensa, tomada de decisões, aprendizagem e memória, entre indivíduos com estas patologias^{16,34,35}.

De facto, algumas alterações no sistema dopaminérgico mesolímbico estão diretamente associadas com a dependência e com a obesidade. Tanto indivíduos dependentes de cocaína³⁶, metanfetaminas³⁷, álcool³⁸ ou heroína³⁹, como indivíduos com obesidade severa (IMC > 40 kg/m²)⁴⁰ apresentam reduções significativas do D₂R DA estriado (relativamente a controlos saudáveis normoponderais e sem dependências). Adicionalmente, tanto em indivíduos dependentes como em obesos mórbidos verificou-se que a baixa disponibilidade de D₂R DA estava associada ao hipometabolismo do córtex orbito-frontal (COF), giro cingulado (GC) e do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL)^{36,37,40,41}. Como estas estruturas estão envolvidas no controlo inibitório⁴² e no processamento de emoções⁴³, foi sugerido que a sua regulação, alterada em indivíduos dependentes e em indivíduos obesos, podia estar na base da perda de controlo durante o consumo (de drogas ou alimentos, respetivamente) e da sua baixa autorregulação emocional. De facto, existe evidência de défice na função executiva (FE; conjunto de capacidades cognitivas de formulação e planeamento de objetivos, visando a sua execução de forma eficaz), tanto em indivíduos dependentes^{44–46}, como em obesos^{47–49}. Por exemplo, verificou-se que indivíduos obesos apresentavam dificuldade pronunciada na tomada de decisões, medida através da *Iowa gambling task* (teste neuropsicológico de FE, desenhado para simular tomadas de decisões reais e de aprendizagem em termos de reforço/punição)^{50,51}.

Tendo em conta que a disponibilidade (quer em termos de quantidade quer de variedade) de alimentos disponíveis aumenta a probabilidade da sua ingestão⁵², a capacidade individual de inibir as respostas aos estímulos dos alimentos poderá modular o seu risco de hiper-ingestão no ambiente obesogénico atual^{13,53}. Desta forma, a associação com o metabolismo pré-frontal sugere que a

diminuição dos recetores D₂ em obesos pode contribuir para a hiperíngestão, em parte através da desregulação de regiões implicadas no controlo inibitório e na regulação emocional.

A dependência é, cada vez mais, vista como o resultado final de uma série de transições desde o consumo inicial de substâncias aditivas, em que estas são consumidas voluntariamente pelos seus efeitos de reforço, até à perda de controlo sobre este comportamento que acaba por se tornar habitual, contribuindo para a compulsão. Evidências empíricas indicam que, quando os comportamentos são sustentados por hábitos, são automaticamente desencadeados pela presença de estímulos ou de estados motivacionais internos⁵⁴. Tem sido sugerido que os comportamentos “habituais” são mantidos devido a uma “eficiência mental” que se caracteriza pela velocidade e facilidade com que os padrões de comportamento adquiridos ou “habituais” podem ser iniciados e executados, e pela automaticidade, ou seja, a não consciência de se estar a desempenhar o comportamento⁵⁴. Estas adaptações parecem estar relacionadas com a DA, nomeadamente com o seu papel na memória e na aprendizagem que, por sua vez, se relaciona com a dependência e com a obesidade⁵⁵.

Os efeitos das drogas nos sistemas de memória sugerem que estímulos neutros podem adquirir propriedades de reforço através da aprendizagem condicionada. Quando estímulos neutros são emparelhados com drogas, após associações repetidas, adquirem a capacidade de aumentar a DA no núcleo *accumbens* (NAc) e no estriato dorsal (tornando-se assim estímulos condicionados)^{55,56}. Também relativamente à ingestão alimentar, o papel da DA não se resume à modulação da recompensa, estando envolvida no condicionamento de estímulos que aumentam a motivação para a ingestão¹³. Tem sido proposto que, com a exposição repetida a alimentos de elevada palatibilidade, a resposta dopaminérgica sofre habituação, sendo gradualmente transferida para os estímulos associados com a recompensa alimentar (ex., o aroma da comida), que passam a ser processados como preditores de recompensa. Ou seja, tornam-se estímulos condicionados⁵⁷. Em modelos animais, a apresentação de estímulos neutros, condicionados com sacarose, levaram ao aumento da DA estriada e este aumento relacionou-se com o comportamento necessário para obter mais sacarose. Quando os mesmos estímulos eram apresentados a ratos que não tinham sido treinados com este emparelhamento, não se verificou o mesmo aumento na libertação de DA, sugerindo que nos ratos treinados desenvolveu-se a associação entre os estímulos e a disponibilidade de sacarose⁵⁸. Tendo em conta estas evidências, foi sugerido que, em humanos, os estímulos alimentares aumentariam a DA extracelular estriada e que este aumento será preditor da motivação para a obtenção de alimentos. Com recurso a tomografia por emissão de positrões (PET), indivíduos saudáveis em jejum foram expostos a estímulos neutros ou a estímulos condicionados (associados a alimentos). Para amplificar as alterações na DA, foi administrado aos sujeitos metilfenidato (MFD) (20 mg por via oral), de forma a bloquear os transportadores de DA (o principal mecanismo de remoção da DA extracelular). Verificou-se que os estímulos condicionados aumentaram significativamente a DA estriada, relativamente aos estímulos neutros, e que este aumento se correlacionou com aumento da fome e de desejo por alimentos (auto relatados)⁵⁹. Em comparação com indivíduos normoponderais, indivíduos obesos expostos a imagens de alimentos hiperenergéticos mostraram maior ativação neural de regiões cerebrais dos circuitos de recompensa (NAc, COF, amígdala, hipocampo e ínsula)⁶⁰. No entanto, a ingestão propriamente dita deste tipo de alimentos, levou a menor ativação dos circuitos de recompensa em obesos, relativamente aos indivíduos normoponderais. Por outro lado, nos indivíduos obesos verificou-se maior ativação de regiões corticais somatosensoriais, responsáveis, pelo menos em parte, pelo processamento da palatibilidade⁶¹. A atividade aumentada de regiões que processam a palatibilidade em indivíduos obesos pode

Tabela 2

Comparação das definições de dependência de substâncias e de *binge eating disorder* (adaptadas do DSM-V)

Critério	Dependência de substâncias	<i>Binge Eating Disorder</i>
Aumento do consumo	A substância é usada em grandes quantidades ou durante um período de tempo superior ao pretendido.	Ingestão de grandes quantidades de comida mesmo na ausência de fome fisiológica; Ingerir, num determinado intervalo de tempo (i.e., 2 h), uma quantidade de alimentos claramente superior à que a maioria dos indivíduos ingeriria num período de tempo semelhante, e nas mesmas circunstâncias.
Perda de controlo	Desejo persistente ou esforço mal sucedido para diminuir ou controlar o uso da substância.	Sensação de perda de controlo durante os episódios de <i>binge eating</i> (i.e., sentimento de que não é possível parar a ingestão).
Consequências sociais	Redução ou abandono de atividades sociais, recreativas ou ocupacionais devido ao uso da substância.	Comer isoladamente por se sentir embaraçado com a quantidade de comida ingerida.
Prejuízo/angústia	Uso continuado da substância, apesar da consciência de que o mesmo está a causar ou a agravar um problema físico ou psicológico persistente/recorrente.	Angústia marcada devido ao BED; Sentimentos de desgosto, depressão ou culpa após o episódio de <i>binge</i> ; Comer até se sentir desconfortavelmente cheio.

Adaptado de Smith e Robbins, 2012⁵⁷.

contribuir para que estes favoreçam a comida em detrimento de outros reforços naturais. Por outro lado, a ativação dopaminérgica diminuída durante a ingestão alimentar propriamente dita pode levar à hiperíngestão⁵⁷.

Este conjunto de evidências sugere que na obesidade há um aumento da sensibilidade do circuito de recompensa a estímulos condicionados (perceção, nomeadamente visual ou olfativa, de alimentos hiperenergéticos de elevada palatibilidade que predizem a recompensa) e, simultaneamente, uma diminuição da sensibilidade das vias dopaminérgicas à recompensa da ingestão propriamente dita. Assumindo que há um desajuste entre a recompensa esperada e a recompensa efetivamente obtida (que não corresponde à expectativa), a hiperíngestão funcionará como uma tentativa de alcançar o nível de recompensa ambicionado. No entanto, esta hipótese carece ainda de evidência, nomeadamente em humanos⁴².

Evidência relativa a aspetos clínicos comuns

Ao atribuir à hiperíngestão a conotação de comportamento aditivo, não é de todo apropriado abranger todos os casos de obesidade. Por outro lado, o BED (perturbação de ingestão alimentar compulsiva, com episódios de voracidade alimentar compulsiva) é uma patologia particularmente adequada a esta conceptualização¹⁰, tendo em conta que é definida por critérios que vão de encontro aos utilizados pelo DSM-V⁶² para estabelecer o diagnóstico de dependência de substâncias (tabela 2). Mais especificamente, tanto a dependência de substâncias como o BED estão associados à perda de controlo sobre o consumo (de drogas ou alimentos, respetivamente), à dificuldade em diminuir a quantidade ou a frequência

do uso da substância e são marcados pelo consumo continuado apesar da percepção (pelo próprio ou por outros significantes) de consequências negativas, tais como, problemas físicos ou emocionais. Para além disto, tanto os indivíduos dependentes como os indivíduos com BED são frequentemente mal sucedidos nas tentativas de parar ou reduzir o consumo^{57,63}. Estes comportamentos são geralmente acompanhados de sentimentos de culpa e angústia^{27,57}.

Outra das características-chave da dependência é a tolerância. De uma forma geral, a tolerância ocorre quando um estímulo leva a uma resposta fisiológica progressivamente diminuída a cada exposição⁵⁷. Esta característica é concordante com a teoria da “hipofunção dopaminérgica”, segundo a qual a estimulação excessiva dos recetores de DA, quer por alimentos de elevada palatibilidade, quer por drogas de adição, leva a uma dessensibilização destes recetores, resultando numa resposta de recompensa atenuada^{64,65}. Desta forma, os indivíduos obesos podem exibir tolerância às propriedades de recompensa dos alimentos, tal como acontece com as substâncias de adição. Requerem assim maior exposição ao estímulo, quer este seja drogas ou alimentos, para atingir o mesmo nível de recompensa experienciado anteriormente, traduzindo-se num aumento do consumo⁵⁷. Verificou-se que o IMC se correlaciona de forma positiva com a frequência e a gravidade dos episódios de *binge eating*. Por outro lado, uma grande proporção de adultos com BED reportou ter excesso de peso antes do início da perturbação alimentar, sugerindo que, ao longo do tempo, a ingestão crónica de alimentos de elevada palatibilidade pode perpetuar a hiper ingestão e o aumento de peso, contribuindo para a gravidade do BED⁶⁶. Ambos os casos providenciam evidências indiretas de efeitos de tolerância.

O impacto da tolerância na progressão de comportamentos aditivos torna-se mais relevante pela sua sinergia com os sintomas de abstinência. Alguns alimentos, nomeadamente o açúcar, podem provocar sintomas de abstinência pronunciados quando são removidos da dieta⁶⁷. As evidências que melhor suportam este efeito derivam de estudos com ratos mantidos inicialmente com uma solução de 25% de glicose^{67,68}. Após a sua remoção, os ratos mostram sinais de agressão, ansiedade, diminuição da temperatura corporal e tremor da cabeça, sintomas semelhantes aos da abstinência de drogas como a heroína. As descrições de situação de abstinência de açúcar em humanos são consensuais a descrever dores de cabeça e irritabilidade. No entanto, provêm principalmente de observações clínicas anedóticas e não foram submetidas a investigação científica¹⁰.

Apesar de a palatibilidade não ser *per se*, o critério de seleção de alimentos em um episódio de ingestão compulsiva, os alimentos de elevada palatibilidade, ricos em açúcar e/ou em gordura, estão particularmente associados a situações de *craving*⁶⁹ e a um maior valor de reforço⁷⁰. Adicionalmente, os estudos que exploraram sintomas de tolerância e de abstinência no que respeita a alimentos (em animais) reportam essencialmente estes sintomas para o consumo de açúcar⁶⁷ e de alimentos processados⁷¹.

A impulsividade, geralmente definida como a tendência para agir com insuficiente deliberação, planeamento ou controlo (resultando em respostas inadequadas), que é uma componente-chave do défice de tomada de decisões¹⁰, representa outra das semelhanças clínicas entre a dependência e a obesidade. A expressão do fenómeno que inclui tanto o défice no controlo inibitório como a impulsividade apresenta uma forte relação com o BED^{72–74} e com a dependência de drogas^{44,75,76}. Existe também evidência de que crianças obesas⁷⁷, mulheres obesas com e sem BED^{72,78,79} e indivíduos com comportamento alimentar restritivo⁸⁰ são mais impulsivos do que os controlos. Por outro lado, o autocontrolo, definido como a tendência crónica para inibir tendências indesejáveis de comportamento (ex., impulsos) relaciona-se negativamente com doenças do comportamento alimentar, abuso de drogas e com outros problemas psicológicos, nomeadamente a depressão⁸¹.

As semelhanças descritas entre obesidade e dependência de substâncias contribuíram para que se defendesse a inclusão de determinados subtipos de obesidade como doença mental no DSM-V⁸². A inclusão da obesidade neste manual de diagnóstico não se concretizou, nomeadamente devido à falta de consenso sobre a evidência que a suportava. Por outro lado, o BED, que se encontrava incluído na categoria «outras patologias de comportamento alimentar não especificadas», mereceu no DSM-V a sua própria categoria de patologia de comportamento alimentar⁶², realçando a importância da investigação nesta área.

Evidência de dependência alimentar em humanos

Com a finalidade de investigar a legitimidade do constructo de dependência alimentar em humanos, foi realizado um estudo de caso-controlo com uma amostra de 72 obesos adultos (49 mulheres e 23 homens), tendo sido utilizado a YFAS para avaliar dependência alimentar. Entre os indivíduos que cumpriram os critérios de dependência alimentar (n = 18), o diagnóstico de BED e de depressão foi mais frequente, relativamente aos indivíduos sem dependência alimentar. Estes indivíduos apresentaram também maior número de traços de impulsividade, bem como maior défice de atenção, relativamente a controlos com idade e peso equivalentes. Os indivíduos com dependência alimentar também obtiveram pontuações mais elevadas de ingestão emocional (i.e., ingestão em resposta a emoções negativas como a ansiedade e a irritabilidade) e a *ingestão externa* (i.e., ingestão em resposta a estímulos externos, tais como a visualização ou o aroma dos alimentos)⁸³ e de fome hedónica (avaliada pela *Power of Food Scale*), comparativamente aos controlos⁸⁴. No entanto, é importante referir que neste estudo não foram controladas variáveis relevantes, tais como alguns traços da personalidade (ex. «*harm avoidanc*») potencialmente relevantes na etiologia e manutenção do BED⁸⁵.

Num estudo canadiano com um total de 652 participantes adultos (415 mulheres, 237 homens) com uma média de IMC de 27,4 (5,4) Kg/m², encontrou-se uma frequência de dependência alimentar de 5,4% (6,7 nas mulheres e 3,0% nos homens) que aumentava com as categorias de IMC. Quando os indivíduos com diagnóstico de dependência alimentar eram classificados de acordo com o IMC, 11,4% inseriam-se nas categorias de peso baixo/normal e 88,6% apresentavam pré-obesidade ou obesidade. Verificou-se também que todos os métodos de avaliação da obesidade utilizados (perímetro da cintura, anca, percentagem de gordura corporal e percentagem de gordura do tronco) se correlacionavam positivamente com os sintomas de dependência alimentar²⁴.

Gearhardt et al. estudaram 96 obesos com BED (média de IMC de 38,3 (5,7) Kg/m²), que procuraram tratamento para a obesidade no contexto de cuidados de saúde primários. Verificaram que 41,5% (n = 39) dos participantes cumpriam os critérios de diagnóstico de dependência alimentar, de acordo com o Y-FAS. Estes indivíduos apresentavam níveis significativamente mais elevados de emoções negativas, desregulação emocional e de baixa autoestima. Quanto mais elevadas as pontuações na YFAS, mais precoce era a idade com que os indivíduos se tinham tornado obesos. As pontuações na YFAS também se mostraram preditoras da frequência dos episódios de *binge*⁸⁶.

Eichen et al. realizaram um estudo com 178 indivíduos (133 mulheres e 45 homens) com pré-obesidade e obesidade (média de IMC de 36,2 (4,8) Kg/m²) sem BED, dos quais 15,2% cumpriam os critérios de diagnóstico de dependência alimentar. Do total de participantes, 45% (n = 80) apresentavam pelo menos 3 dos sintomas abrangidos pela YFAS. Destes, os mais frequentes foram: incapacidade para diminuir ou parar a ingestão (96,1%), consumo continuado apesar das consequências (44,4%) e tolerância (36%). Os indivíduos com dependência alimentar obtiveram pontuações mais elevadas de depressão. No entanto, não se encontrou uma

Tabela 3

Número médio de sintomas e percentagem de participantes que cumpriram o diagnóstico de dependência alimentar em estudos realizados com a YFAS

Estudo	Participantes	Tamanho amostral	Idade (anos) M (DP)	IMC (kg/m ²) M (DP)	Número de sintomas M (DP)	Diagnóstico (%)
Murphy et al., 2014 ⁸⁸	Estudantes universitários	N = 233	19,6 (2,2)	22,8 (4)	1,8 (1,4)	24
Gearhardt et al., 2009 ¹⁷	Estudantes universitários	N = 233	20,1 (1,4)	22,6 (3,2)	-	11,4
Pedram et al., 2013 ²⁴	Amostra comunitária da população canadiana	N = 652	44,3 (12,9)	27 (5,4)	-	5,4
Davis et al., 2011 ⁸⁴	Indivíduos com excesso de peso	N = 72	- ^a	- ^b	-	25
Burmeister et al., 2012 ²³	Mulheres com excesso de peso	N = 57	47,4 (13,7)	38,2 (8,1)	3,1 (1,7)	19
Eichen et al., 2013 ⁸⁷	Indivíduos com excesso de peso	N = 178	51,2 (11,7)	36,2 (4,8)	2,6 (1,7)	15,2
Imperatori et al., 2014 ²⁵	Indivíduos com excesso de peso	N = 112	46,5 (12,3)	32,1 (6,76)	2,7 (1,9)	38
Gearhardt et al., 2011 ²²	Pacientes com BED ^c	N = 81	47,5 (8,4)	40,6 (6,6)	4,6 (1,9)	57
Gearhardt et al., 2013 ⁸⁶	Pacientes com BED ^c	N = 96	44,9 (12,8)	38,3 (5,7)	4,3 (1,8)	41,5
Pepino et al., 2013 ²¹	Candidatos a cirurgia bariátrica	N = 44	42,9 (11)	48 (8)	-	68,2
Meule et al., 2012 ¹⁹	Candidatos a cirurgia bariátrica	N = 96	39,9 (11,5)	50,6 (9)	3,4 (1,7)	41,7
Clark et al., 2013 ²⁰	Candidatos a cirurgia bariátrica	N = 67	42,7 (-)	-	-	53,7

^a Intervalo de idades: 25-46 anos.^b Todos os participantes apresentavam IMC \geq 30 Kg/m²^c BED: *Binge Eating Disorder*

correlação significativa entre os sintomas de dependência alimentar e o IMC⁸⁷.

A dependência alimentar parece estar também relacionada com piores resultados de perda de peso. Num grupo de 57 mulheres obesas (IMC médio de 38,2 (8,1) Kg/m²) participantes num programa de intervenção comportamental para perda de peso, verificou-se que a gravidade dos sintomas de dependência alimentar estava relacionada com menor perda de peso (avaliada após sete semanas), depressão, ingestão emocional, BED, preconceito em relação ao peso e baixa autoeficácia relativamente à alimentação. Os autores do estudo sugeriram que os sintomas de dependência (ex., tolerância e abstinência) podem tornar a adoção de hábitos alimentares saudáveis especialmente difícil, minimizando a possibilidade de perda de peso²³.

De uma amostra de 67 indivíduos com obesidade severa, submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade, 53,7% apresentaram os critérios de diagnóstico de dependência alimentar avaliados com a Y-FAS previamente à cirurgia. Relativamente aos obesos que não cumpriram os critérios de diagnóstico, os indivíduos com dependência alimentar apresentaram resultados menos favoráveis de perda de peso, (32 vs. 27%)²⁰.

Por fim, importa relatar os resultados de um estudo clínico em que foi utilizada uma metodologia genética recente para diagnóstico de dependência alimentar, em que são atribuídas pontuações a 6 polimorfismos do sistema dopaminérgico, de acordo com o aumento da sinalização da DA estriada a que estão associados. A pontuação total (de 0 a 6) dá origem a um *multilocus genetic profile score* (MLGP) individual que, teoricamente, reflete a predisposição para dependência alimentar. Do total de 120 participantes, 21 foram diagnosticados com dependência alimentar. Tal como previsto, as pontuações MLGP foram mais elevadas nos indivíduos com dependência alimentar e correlacionaram-se positivamente com BED e ingestão emocional. Este estudo apoia a hipótese de que existe uma predisposição genética para dependência alimentar, neste caso determinada por polimorfismos do sistema dopaminérgico relacionados com alterações na transmissão de DA e/ou com a responsividade do estriato ventral²⁶.

Na tabela 3 é possível verificar o número médio de sintomas e percentagem de participantes que cumpriram o diagnóstico de dependência alimentar nos principais estudos realizados com a YFAS.

Conclusão

As evidências descritas anteriormente sugerem que o fenótipo de dependência alimentar é um moderador do risco para

a obesidade. A sua relação com variáveis como BED, ingestão emocional e externa, fome hedónica, depressão, entre outras, demonstra a sua relevância na etiopatologia da obesidade e a necessidade de investigação adicional nesta área. Adicionalmente, a identificação de fenótipos específicos de obesidade e dos seus fatores de risco, pode contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais específicas. No entanto, apesar dos vários aspectos etiológicos aparentemente relacionados, existem distinções relevantes entre a dependência de drogas e o conceito de dependência alimentar. A mais notável é que a comida, ao contrário das drogas, é indispensável para a sobrevivência. Desta forma, existe uma panóplia de regiões anatómicas, hormonas e neurotransmissores que modulam a ingestão alimentar, para além dos mecanismos de recompensa. Os mecanismos implicados na obesidade podem resultar de alterações em ambos os sistemas, levando à disfunção dos mediadores orexigénicos e/ou anorexigénicos. Adicionalmente, existe evidência suficiente de que as respostas de recompensa desencadeadas por alimentos de elevada palatibilidade nos sistemas dopaminérgico e opioide, não são tão pronunciadas como as que resultam do consumo de substâncias de adição, que influenciam diretamente estas vias neuroquímicas. Existem ainda diferenças na magnitude dos processos cognitivos associados com a adição e obesidade, bem como importantes diferenças nos sintomas fisiológicos de abstinência⁵⁷.

No entanto, estas diferenças não são suficientes para subestimar a natureza compulsiva e a perda de controlo associadas ao BED ou as alterações neuroquímicas que ocorrem devido à ingestão crónica de açúcar e gordura. Desta forma, em alguns indivíduos que lutam contra o seu peso e comportamento alimentar, é possível que o fenótipo de dependência alimentar se adequa melhor aos seus sintomas e comportamentos. Considerar um modelo de dependência alimentar para os pacientes com BED e para alguns indivíduos com obesidade - com o pressuposto de que estes indivíduos travam uma luta contra fortes pressões neurobiológicas para a hiper ingestão num ambiente que as potencia - pode contribuir para novas perspetivas de intervenção farmacológica e de intervenções terapêuticas que visem a aprendizagem efetiva de estratégias para controlar a hiper ingestão a longo termo.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis

- of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011;377(9765):557–67.
2. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev*. 2007;8(s1):13–7.
 3. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *The Lancet*. 2010;376(9754):1775–84.
 4. Withrow D, Alter D. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011;12(2):131–41.
 5. Do Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003–2005. *Obes Rev*. 2008;9(1):11–9.
 6. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Coelho-e-Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, et al. Prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity in a representative sample of Portuguese adults. *PLoS One*. 2012;7(10):e47883.
 7. Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Obesity - a neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Prog Neurobiol*. 2014.
 8. Karatsoreos IN, Thaler JP, Borgland SL, Champagne FA, Hurd YL, Hill MN. Food for thought: hormonal, experiential, and neural influences on feeding and obesity. *J Neurosci*. 2013;33(45):17610–6.
 9. Drewnowski A. Fat and sugar: an economic analysis. *The Journal of nutrition*. 2003;133(3):838S–40S.
 10. Davis, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*. 2009;53(1):1–8.
 11. Oliveira-Maia AJ, de Araujo IE, Monteiro C, Workman V, Galhardo V, Nicoletis MA. The insular cortex controls food preferences independently of taste receptor signaling. *Front Syst Neurosci*. 2012;6(5).
 12. Oliveira-Maia AJ, Roberts CD, Walker QD, Luo B, Kuhn C, Simon SA, et al. Intravascular food reward. *PLoS One*. 2011;6(9):27.
 13. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37–46.
 14. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. The addictive dimensionality of obesity. *Biol Psychiatry*. 2013.
 15. Von Deneen KM, Liu Y. Obesity as an addiction: Why do the obese eat more? *Maturitas*. 2011;68(4):342–5.
 16. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*. 2005;8(5):555–60.
 17. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale food addiction scale. *Appetite*. 2009;52(2):430–6.
 18. Davis, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that 'food addiction' is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. 2011;57(3):711–7.
 19. Meule A, Heckel D, Kübler A. Factor structure and item analysis of the Yale food addiction scale in obese candidates for bariatric surgery. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20(5):419–22.
 20. Clark SM, Saules KK. Validation of the Yale food addiction scale among a weight-loss surgery population. *Eat Behav*. 2013.
 21. Pepino MY, Stein RI, Eagon JC, Klein S. Bariatric surgery-induced weight loss causes remission of food addiction in extreme obesity. *Obesity*. 2014.
 22. Gearhardt AN, White MA, Mashheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2011;45(5):657–63.
 23. Burmeister JM, Hinman N, Koball A, Hoffmann DA, Carels RA. Food addiction in adults seeking weight loss treatment: implications for psychosocial health and weight loss. *Appetite*. 2012.
 24. Pedram P, Wadden D, Amini P, Gulliver W, Randell E, Cahill F, et al. Food addiction: its prevalence and significant association with obesity in the general population. *PLoS One*. 2013;8(9):e74832.
 25. Imperatori C, Innamorati M, Contardi A, Continisio M, Tamburello S, Lamis DA, et al. The association among food addiction, binge eating severity and psychopathology in obese and overweight patients attending low-energy-diet therapy. *Compr Psychiatry*. 2014.
 26. Davis C, Loxton NJ, Levitan RD, Kaplan AS, Carter JC, Kennedy JL. 'Food addiction' and its association with a dopaminergic multilocus genetic profile. *Physiol Behav*. 2013;118(0):63–9.
 27. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text rev.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
 28. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small D. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*. 2008;322(5900):449–52.
 29. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. In: Uylings GGVEJPCdBMGFPCMAP HBM, editor. *Progress in Brain Research*, 126. Elsevier; 2000. p. 325–41.
 30. Schleinitz D, Carmienke S, Böttcher Y, Tönjes A, Berndt J, Klötting N, et al. Role of genetic variation in the cannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) in the pathophysiology of human obesity. *Pharmacogenomics*. 2010;11(5):693–702.
 31. Benyamina A, Kebir O, Blecha L, Reynaud M, Krebs MO. CNR1 gene polymorphisms in addictive disorders: a systematic review and a meta-analysis. *Addict Biol*. 2011;16(1):1–6.
 32. Davis CA, Levitan RD, Reid C, Carter JC, Kaplan AS, Patte KA, et al. Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*. 2009;17(6):1220–5.
 33. Ray LA, Barr CS, Blendy JA, Oslin D, Goldman D, Anton RF. The role of the Asn40Asp polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) on alcoholism etiology and treatment: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(3):385–94.
 34. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*. 2008;42(4):1537–43.
 35. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):808.
 36. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*. 1993;14(2):169–77.
 37. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2001;158(12):2015–21.
 38. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, et al. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(9):1594–8.
 39. Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16(2):174–82.
 40. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *The Lancet*. 2001;357(9253):354–7.
 41. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*. 2008;42(4):1537–43.
 42. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1642.
 43. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002;16(2):331–48.
 44. Verdejo-García A, Bechara A, Recknor EC, Perez-García M. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(3):405–15.
 45. Ersche KD, Clark L, London M, Robbins TW, Sahakian BJ. Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2005;31(5):1036–47.
 46. Bolla K, Eldredh D, London E, Kiehl K, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 2003;19(3):1085–94.
 47. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Goldstein RZ, Alia-Klein N, et al. Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity*. 2008;17(1):60–5.
 48. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry*. 2007;48(1):57–61.
 49. Elias M, Elias P, Sullivan L, Wolf P, D'agostino R. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(2):260–8.
 50. Pignatti R, Bertella L, Albani G, Mauro A, Molinari E, Semenza C. Decision-making in obesity: a study using the Gambling Task. *Eating Weight Disord*. 2006;11(3):126.
 51. Davis C, Levitan RD, Muglia P, Bewell C, Kennedy JL. Decision-making deficits and overeating: A risk model for obesity. *Obes Res*. 2004;12(6):929–35.
 52. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obesity Reviews*. 2007;8(s1):73–5.
 53. Berthoud H-R. Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. *Physiol Behav*. 2007;91(5):486–98.
 54. Raman J, Smith E, Hay P. The clinical obesity maintenance model: an integration of psychological constructs including mood, emotional regulation, disordered overeating, habitual cluster behaviours, health literacy and cognitive function. *J Obes*. 2013:2013.
 55. Vanderschuren LJ, Everitt BJ. Behavioral and neural mechanisms of compulsive drug seeking. *Eur J Pharmacol*. 2005;526(1):77–88.
 56. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress A-R, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 2006;26(24):6583–8.
 57. Smith DG, Robbins TW. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biol Psychiatry*. 2012.
 58. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM. Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci*. 2004;24(6):1265–71.
 59. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, et al. Nonhedonic food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*. 2002;44(3):175–80.
 60. Stoeckel LE, Weller RE, Cook E 3rd, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage*. 2008;41(2):636.
 61. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(4):924.
 62. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. Web. [accedido em 22 julho 2014] Disponível em: dsm.psychiatryonline.org.
 63. Gearhardt AN, White MA, Potenza MN. Binge eating disorder and food addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4(3):201.

64. Bello NT, Lucas LR, Hajnal A. Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *Neuroreport*. 2002;13(12):1575.
65. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet J-L, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*. 2001;12(16):3549–52.
66. Picot AK, Lilienfeld LR. The relationship among binge severity, personality psychopathology, and body mass index. *Int J Eat Disord*. 2003;34(1):98–107.
67. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):20–39.
68. Wideman C, Nadzam G, Murphy H. Implications of an animal model of sugar addiction, withdrawal and relapse for human health. *Nutr Neurosci*. 2005;8(5–6):5–6.
69. White MA, Grilo CM. Psychometric properties of the Food Craving Inventory among obese patients with binge eating disorder. *Eat Behav*. 2005;6(3):239–45.
70. Epstein LH, Temple JL, Neaderhiser BJ, Salis RJ, Erbe RW, Leddy JJ. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav Neurosci*. 2007;121(5):877.
71. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci*. 2010;13(5):635–41.
72. Galanti K, Gluck ME, Geliebter A. Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. *Int J Eat Disord*. 2007;40(8):727–32.
73. Steiger H, Bruce KR. Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders. *Can J Psychiatry*. 2007;52(4):220–7.
74. Nederkoorn C, Smulders FT, Havermans RC, Roefs A, Jansen A. Impulsivity in obese women. *Appetite*. 2006;47(2):253–6.
75. Nigg JT, Wong MM, Martel MM, Jester JM, Puttler LI, Glass JM, et al. Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(4):468–75.
76. Vassileva J, Petkova P, Georgiev S, Martin EM, Tersiyiski R, Raycheva M, et al. Impaired decision-making in psychopathic heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86(2):287–9.
77. Nederkoorn C, Braet C, Van Eijs Y, Tanghe A, Jansen A. Why obese children cannot resist food: the role of impulsivity. *Eat Behav*. 2006;7(4):315–22.
78. Fields S, Sabet M, Reynolds B. Dimensions of impulsive behavior in obese, overweight, and healthy-weight adolescents. *Appetite*. 2013.
79. Nasser JA, Gluck ME, Geliebter A. Impulsivity and test meal intake in obese binge eating women. *Appetite*. 2004;43(3):303–7.
80. Nederkoorn C, Van Eijs Y, Jansen A. Restrained eaters act on impulse. *Personality and Individual Differences*. 2004;37(8):1651–8.
81. Tangney JP, Baumeister RF, Boone AL. High self-control predicts good adjustment, less pathology, better grades, and interpersonal success. *J Pers*. 2004;72(2):271–324.
82. Devlin MJ. Is there a place for obesity in DSM-V? *Int J Eat Disord*. 2007;40(5):S83–8.
83. Van Strien T, Frijters JE, Bergers G, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295–315.
84. Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that 'food addiction' is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. 2011;57(3):711–7.
85. Peterson CB, Thuras P, Ackard DM, Mitchell JE, Berg K, Sandager N, et al. Personality dimensions in bulimia nervosa, binge eating disorder, and obesity. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):31–6.
86. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Grilo CM. An examination of food addiction in a racially diverse sample of obese patients with binge eating disorder in primary care settings. *Compr Psychiatry*. 2013.
87. Eichen DM, Lent MR, Goldbacher E, Foster GD. Exploration of "Food Addiction" in Overweight and Obese Treatment-Seeking Adults. *Appetite*. 2013.
88. Murphy CM, Stojek MK, MacKillop J. Interrelationships among impulsive personality traits, food addiction, and Body Mass Index. *Appetite*. 2014;73:45–50.

