

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Orgão oficial da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade

Orgão oficial da Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Orgão oficial da Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



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

ISSN: 1646-3439

ISSN Internet: 2183-9514

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



Open Access

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



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

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

Registo / Register

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

Periodicidade | Periodicity

Semestral / Biannual

Tiragem | Edition

5000 exemplares

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

Depósito Legal | Legal Deposit: 01020304/04

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

Normas de Publicação | Instructions for Authors

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

Assinatura Anual | Annual Subscription

Preço por número | Price per number

E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:
geral@spedm.pt

Paginação | Publishing

Rui Matos

Indexação:

Index Revistas Médicas Portuguesas (IndexRMP)

Web of ScienceEmerging Sources Citation Index (ESCI)

Informações sobre reprints/recompilações

geral@spedm.pt

Editor:

Paula Freitas

Editores Adjuntos:

Manuela Carvalheiro

Manuel Lemos

Editores Associados:

Tiroide: Miguel Melo, Valeriano Leite, Paula Soares

Hipófise: Leonor Gomes, Davide Carvalho, Ana Agapito

Suprarrenal: Duarte Pignatelli, Isabel Paiva, Henrique Almeida

Cardiovascular: Adelino Leite Moreira, Ricardo Fontes de Carvalho, Nuno Bettencourt

Lípidos: Pedro Marques da Silva, Elisabete Rodrigues, João Sequeira Duarte

Reprodução e Desenvolvimento: Manuel Fontoura, Filipa Carvalho, Manuel Bicho

Metabolismo Fosfocálcico: Mário Mascarenhas, Ana Paula Barbosa, Carlos Vaz

Envelhecimento: Teixeira Veríssimo, Helder Simões

Obesidade: Mariana Pereira Monteiro, Helena Cardoso, Claudia Cavadas

Diabetes Mellitus: José Silva Nunes, Raquel Seiça, João Jácome de Castro

Nutrição: Isabel do Carmo, José Pedro Lima Reis

Tumores Neuroendócrinos: Maria João Bugalho, Raquel Martins, Isabel Torres

Statistical Advisor: Ana Cristina Santos, Inês Sousa

Editor Técnico: Helena Donato

Editores Internacionais:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Italy

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

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier SALVADOR Clínica Universidad de Navarra, Spain

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

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buysschaert Université Catholique de Louvain, Belgium

Ricardo García Mayor Clínica Vida, Vigo, Spain

Editores Eméritos:

Alberto Galvão-Teles

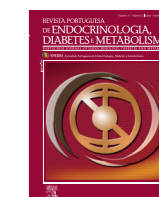
Daniel Carvalho Braga

Edward Limbert

José Luis Medina

Manuela Carvalheiro

Helena Cardoso



Volume 13 • Número 2 • Julho / Dezembro 2018

SUMÁRIO

Editorial

- A Continuidade e a Renovação...
Paula Freitas.....139

Artigos Originais

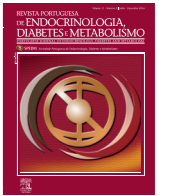
- Insulinoterapia Funcional *Ab Initio* em Crianças e Adolescentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1
Sofia Pires, Alice Miranda, Nanci Batista, Rita Capitão, Luísa Simão, Filomena Freitas,
Joana Serra Caetano, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Mirante.....140
- Insulinoterapia Intensiva com Dispositivos de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina
Cátia Juliana Silva, Celestino Neves, Sofia Oliveira, Miguel Pereira, Cristina Arteiro, Anabela Costa,
Maria do Carmo Redondo, Rui Baltazar, Davide Carvalho.....148
- Referenciação de Doentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2 à Consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar
do Porto: Censo sobre Referenciações de 2015
Angela Ferreira.....154
- Diabetes *Mellitus* Tipo 2: Controlo Glicémico em Internamento num Serviço de Medicina Interna
Ana Cláudia Martins, Pedro Pires, Paula Bogalhos, Isabel Baptista, Júlio Almeida.....163
- Doseamento dos Anticorpos Anti-Tiroglobulina, um Problema de Método?
Deolinda Madureira, Susana Prazeres, Ana Paula Font, Ricardo Capitão, Conceição Godinho,
Frederico Silveira, Graça Belo, Isaura Rodrigues, João Faro Viana.....171

Artigos Revisão

- Tireoidite Autoimune em Doentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1 - Influência no Controle Metabólico: Uma
Revisão Sistemática
Ariana Magalhães Maia, João Sérgio Neves, Isabel Abreu, Celestino Neves, Davide Carvalho.....176
- Microbiota Intestinal e Diabetes *Mellitus*: Associações Intrínsecas
Diana Cruz Martins, Carla Baptista, Francisco Carrilho.....185
- Suplementação com Vitamina D e o Risco de Quedas nos Idosos: Revisão Baseada na Evidência
Susana Silva Pinto, Célia Maia, Rosália Páscoa.....191

Casos Clínicos

Adenoma Adrenal Gigante como Manifestação de Síndrome de Cushing Ana Margarida Monteiro, Marta Alves.....	197
Fraturas Vertebrais Espontâneas num Doente Jovem com Síndrome de Cushing ACTH-Independente Bernardo Dias Pereira, Tiago Nunes da Silva, Luísa Raimundo.....	201
Síndrome de Paragangliomas Familiares Tipo 1: Quando o Rastreio Genético Determina a Referenciação Ana Coelho Gomes, Maria Raquel Carvalho, Catarina Machado, Maria João Bugalho.....	205
Tiroidite Aguda Supurativa Secundária a Infecção do Tracto Urinário por <i>Escherichia coli</i> Daniel Macedo, Margarida Vieira, Miguel Rito, Helena Vilar, Valeriano Leite.....	210



Volume 13 • Number 1 • July / December 2018

CONTENTS**Editorial**

Continuity and Renewal... Paula Freitas.....	139
---	-----

Original Articles

<i>Ab Initio</i> Intensive Insulin Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Sofia Pires, Alice Miranda, Nanci Batista, Rita Capitão, Luísa Simão, Filomena Freitas, Joana Serra Caetano, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Mirante.....	140
Intensive Insulin Therapy with Continuous Subcutaneous Insulin Perfusion Device Cátia Juliana Silva, Celestino Neves, Sofia Oliveira, Miguel Pereira, Cristina Arteiro, Anabela Costa, Maria do Carmo Redondo, Rui Baltazar, Davide Carvalho.....	148
Referral of Type 2 Diabetes Mellitus Patients to the Endocrinology Appointment of Centro Hospitalar do Porto: Referral Census in 2015 Angela Ferreira.....	154
Control in a Medical Ward Type 2 Diabetes Mellitus: Glycaemic Ana Cláudia Martins, Pedro Pires, Paula Bogalhos, Isabel Baptista, Júlio Almeida.....	163
Measurement of Anti-Thyroglobulin Antibodies, a Matter of Method? Deolinda Madureira, Susana Prazeres, Ana Paula Font, Ricardo Capitão, Conceição Godinho, Frederico Silveira, Graça Belo, Isaura Rodrigues, João Faro Viana.....	171

Review Articles

Autoimmune Thyroiditis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - Influence in Metabolic Control: A Systematic Review Ariana Magalhães Maia, João Sérgio Neves, Isabel Abreu, Celestino Neves, Davide Carvalho.....	176
Intestinal Microbiota and Diabetes Mellitus: Intrinsic Associations Diana Cruz Martins, Carla Baptista, Francisco Carrilho.....	185
Vitamin D Supplementation and Risk of Falls in the Elderly: Evidence-Based Clinical Review Susana Silva Pinto, Célia Maia, Rosália Páscoa.....	191

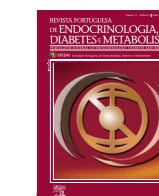
Case Reports

- Giant Adrenal Adenoma Presenting as Cushing Syndrome
Ana Margarida Monteiro, Marta Alves.....197
- Spontaneous Vertebral Fractures in a Young Patient with ACTH-Independent Hypercortisolism
Bernardo Dias Pereira, Tiago Nunes da Silva, Luísa Raimundo.....201
- Familial Paraganglioma Syndrome Type 1: When Genetic Screening Determines Reference
Ana Coelho Gomes, Maria Raquel Carvalho, Catarina Machado, Maria João Bugalho.....205
- Acute Suppurative Thyroiditis Secondary to Urinary Tract Infection by *Escherichia coli*
Daniel Macedo, Margarida Vieira, Miguel Rito, Helena Vilar, Valeriano Leite.....210



Revista Portuguesa
de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

A Continuidade e a Renovação...



Continuity and Renewal

Paula Freitas^a

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

A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

The Portuguese Journal of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

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 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 e pela Prof. Helena Cardoso, a quem agradeço todo o trabalho dedicado à revista nos últimos anos e que conjuntamente com a última direção da SPEDM culminou no final de 2017 com a aceitação da revista na base de dados bibliográfica ESCI (*Emerging Sources Citation Index*) da *Web of Science* (WoS).

Os novos desafios passam agora pela mudança do nome da revista, para um nome mais internacional, a obrigatoriedade de publicação em língua inglesa e o início da caminhada para obtermos fator de impacto.

Convido todos os colegas a publicar na revista e a colaborar de uma forma célere como revisores de modo a acelerar esta caminhada rumo à criação de uma publicação à escala global. Agradeço aos editores adjuntos, editores associados, editores eméritos, editora técnica e “*statistical advisors*” por integrarem este novo Corpo Editorial.

A nossa missão é contribuir para tornar a Endocrinologia Portuguesa cada vez mais relevante quer a nível nacional quer internacional.

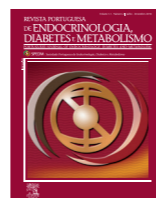
Paula Freitas

^a Autor correspondente.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Artigo Original

Insulinoterapia Funcional *Ab Initio* em Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1

Sofia Pires^a, Alice Miranda^a, Nanci Batista^a, Rita Capitão^a, Luísa Simão^a, Filomena Freitas^a, Joana Serra Caetano^a, Rita Cardoso^a, Isabel Dinis^a, Alice Mirante^a

^aUnidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:
Recebido a 2018-02-16
Aceite a 2018-10-07
Online a 2018-12-18

Palavras-chave:
Adolescente
Criança
Diabetes Mellitus Tipo 1/tratamento
Doenças Cardiovasculares/etiologia
Insulina/uso terapêutico

Keywords:
Adolescent
Cardiovascular Diseases/etiology
Child
Diabetes Mellitus, Type 1/drug therapy
Insulin/therapeutic use

* Autor Correspondente.
Correio eletrónico: sofia.pires88@gmail.com (Sofia Pires)
Avenida Elisio de Moura, n°397, 3°D
3030-183 Coimbra
Portugal
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439>
© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: A insulinoterapia funcional é atualmente a terapêutica recomendada no tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) em crianças e adolescentes. Associada a adequada educação terapêutica permite estabilidade das glicémias, maior liberdade alimentar e melhor qualidade de vida. O nosso objetivo foi avaliar o controlo metabólico na DM1 em idade pediátrica, sob insulinoterapia funcional *ab initio*; identificar os fatores que contribuem para o melhor controlo metabólico; reconhecer fatores de risco cardiovascular presentes nesta população.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, de crianças e adolescentes, com DM1, seguidos num hospital nível III, sob insulinoterapia funcional (múltiplas administrações de análogos de insulina [MAAI] ou perfusão subcutânea contínua de insulina [PSCI]), desde o diagnóstico e durante os primeiros quatro anos de doença. Foram analisados dados demográficos, clínicos e analíticos.

Resultados: Obtivemos uma amostra de 110 crianças e adolescentes. Em 51,8% dos casos eram do género feminino, e a média de idade do diagnóstico foi de 8,42 ± 3,9 anos. No quarto ano de seguimento, 81 casos (74%) estavam sob MAAI e 29 (26%) sob PSCI. A média de HbA1c ao longo dos quatro anos de seguimento manteve-se abaixo do alvo internacional de 7,5%. No quarto ano de seguimento o grupo com PSCI teve uma HbA1c menor que o grupo com MAAI (7,3% vs 7,5%; $p = 0,628$). No grupo com PSCI e nas crianças pequenas (menos de cinco anos) não houve variação estatisticamente significativa da HbA1c, ao longo dos quatro anos de seguimento. No grupo com PSCI houve uma diminuição das hipoglicemias não graves ao longo do seguimento ($p = 0,006$) e ao quarto ano de seguimento as hipoglicemias não graves foram mais frequentes no grupo com MAAI ($p = 0,471$). Durante os quatro anos de seguimento não houve variação significativa do excesso de peso/obesidade (27%), da hipertensão arterial (5,6%) ou da dislipidemia (13%). A dislipidemia foi mais frequente no grupo com HbA1c > 7,5% ao quarto ano ($p = 0,004$).

Conclusão: A insulinoterapia funcional desde o diagnóstico permite obter um bom controlo metabólico. A PSCI permite evitar a deterioração do controlo metabólico ao longo do seguimento. Apesar do bom controlo metabólico, encontramos outros fatores de risco metabólico, que se mantiveram estáveis no seguimento, sendo importante a sua monitorização. Não verificamos durante o seguimento um aumento do excesso de peso e obesidade.

Ab Initio Intensive Insulin Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Introduction: Intensive insulin therapy is currently the recommended therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus (DM1) in children and adolescents. Combined with appropriate therapeutic education, it allows glycemic stability, greater dietary freedom and a better quality of life. Our objective was to evaluate the metabolic control in children and adolescents with DM1, under *ab initio* intensive insulin therapy; identify contributing factors to metabolic control; recognize cardiovascular risk factors present in this population.

Material and Methods: Retrospective study of children and adolescents with DM1, followed in a grade

III hospital, under intensive insulin therapy (multiple daily insulin injections [MAAI] or continuous subcutaneous insulin infusion [PSCI]), from diagnosis and during the first four years after diagnosis. Demographic, clinical and laboratory data were analyzed.

Results: We obtained a sample of 110 children and adolescents, 51.8% were girls, and the mean age at diagnosis was 8.42 ± 3.9 years. In the 4th year of follow-up, 81 cases (74%) were under MAAI and 29 (26%) under PSCI. The mean HbA1c in the four years of follow-up remained below the international target of 7.5%. In the 4th year of follow-up the PSCI group had an HbA1c lower than the MAAI group (7.3% vs 7.5%, $p = 0.628$). In the group under PSCI and in the small children (less than five years old) there was no statistically significant variation of HbA1c, over the four years of follow-up. In PSCI group we observed a decrease in non-severe hypoglycemia throughout the follow-up ($p = 0.006$), and at the 4th year of follow-up non-severe hypoglycemia was more frequent in the MAAI group ($p = 0.471$). During the four-year follow-up, there was no significant change in overweight/obesity (27%), hypertension (5.6%) or dyslipidemia (13%). Dyslipidemia was more frequent in the group with HbA1c > 7.5% at the 4th year ($p = 0.004$).

Conclusion: Intensive insulin therapy since the diagnosis allows a good metabolic control. PSCI prevents the deterioration of the metabolic control during the follow-up. Despite good metabolic control, we found other metabolic risk factors, which remained stable during follow-up, and should be monitored. We did not observe an increase in overweight and obesity during follow-up.

Introdução

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é um distúrbio metabólico de evolução crónica, com um importante impacto na qualidade de vida.¹ Atualmente observa-se a nível mundial um aumento crescente de crianças e adolescentes com DM1, destacando-se um aumento mais notório no grupo de crianças com menos de cinco anos.¹ A insulinoterapia funcional é atualmente o tratamento recomendado para todas as crianças e jovens com DM1.^{1,2} Tendo em conta dados de Pihoker *et al*,³ numa amostra de 1606 diabéticos tipo 1 com diagnóstico antes dos 20 anos de idade, os esquemas de insulinoterapia mais intensivos estão associados a melhores resultados, e um início precoce de insulinoterapia funcional, pode melhorar o controlo metabólico em crianças e jovens com DM1.

A insulinoterapia funcional consiste na administração de insulina de modo a imitar o padrão fisiológico da secreção pancreática de insulina e pode ser feita através de múltiplas administrações de análogos de insulina (MAAI) ou por perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI).¹ A PSCI permite um ajuste terapêutico mais flexível e exato comparativamente com MAAI, com diferentes opções de bólus pré-prandiais e ajustes da insulina basal.¹

A insulinoterapia funcional é uma terapêutica mais exigente para as crianças e adolescentes com DM1 e também para as suas famílias. Implica cálculos frequentes de doses de insulina de acordo com a glicemia pré-prandial, os hidratos de carbono ingeridos, o estado de saúde e a prática de atividade física.¹ Os dias de doença condicionam alterações da glicemia, com risco de hiperglicemia ou hipoglicemia, sendo fundamental nestas alturas uma monitorização mais frequente da glicemia bem como ajustes das doses de insulina.¹ O exercício físico é benéfico nestes indivíduos, não só porque ajuda no controlo glicémico, mas também porque permite um controlo do peso, reduz o risco cardiovascular e aumenta a sensação de bem-estar. Contudo, a prática de exercício intenso implica a adequação das doses de insulina, pelo maior gasto energético e pela diminuição da resistência periférica à insulina, com risco de hipoglicemia durante a atividade física e até 12 horas após o término da mesma.¹

Desta forma se conclui que a insulinoterapia funcional é mais fisiológica, mas pressupõe um conhecimento profundo sobre a diabetes e sobre o que influencia a glicemia e as doses de insulina necessárias, sendo crucial o ensino contínuo sobre contagem

de hidratos de carbono, atuação nos dias de doença e exercício.⁴ Quando a insulinoterapia funcional é iniciada *ab initio* tem a vantagem de facilitar a adaptação das crianças/adolescentes e suas famílias, uma vez que não é necessário a transição para um novo tipo de insulinoterapia, que pressupõe sempre novas aprendizagem e período de adaptação. Também as novas tecnologias, nomeadamente os calculadores de bólus, os sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina e a monitorização contínua da glicose em tempo real (MCG-TR), facilitam a monitorização e controlo metabólico, assim como, a adaptação para a insulinoterapia funcional.

Alguns estudos que comparam o esquema de MAAI com PSCI sugerem que a PSCI promove melhor controlo glicémico,⁵⁻⁷ com redução do risco de hipoglicemias graves e menor ganho ponderal,⁵ quando comparado com as MAAI. A PSCI em associação com a MCG-TR, facilita o controlo metabólico e reduz as hipoglicemias.⁸ Além disso, há autores que defendem que a PSCI conduz ainda à melhoria do bem-estar psicossocial e da qualidade de vida e diminuição das preocupações relacionadas com a DM1.⁴

Apesar da evolução terapêutica e tecnológica nos últimos anos, complicações como hipoglicemias graves e episódios de cetoacidose continuam a ser episódios frequentes nas crianças com DM1. Nos dados apresentados por Cengiz *et al*,⁹ verificou-se uma incidência de 6,2% de hipoglicemias graves e 9,9% de episódios de cetoacidose. A ocorrência de hipoglicemia grave parece ser mais frequente em crianças com idade pré-escolar e a cetoacidose no grupo dos adolescentes do sexo feminino, apesar desta associação estar dependente de um pior controlo metabólico.⁹ Relativamente ao tipo de insulinoterapia, a insulinoterapia funcional foi previamente associada a um aumento das hipoglicemias,¹⁰ sendo que a PSCI parece ter uma menor taxa de hipoglicemias e cetoacidose quando comparada com as MAAI.¹¹

Um controlo glicémico adequado reduz o risco de complicações micro e macrovasculares.¹ As complicações vasculares relacionadas com a diabetes raramente são clinicamente evidentes em idade pediátrica. Contudo, alterações funcionais e estruturais precoces podem estar presentes poucos anos após o diagnóstico da doença. A educação e o tratamento intensivo nesta faixa etária permitem assim prevenir ou atrasar o início e progressão das complicações na vida adulta.

Neste contexto o conceito de “memória metabólica” tem sido

cada vez mais realçado, sugerindo que um controlo metabólico intensivo nos primeiros anos de doença, é fundamental para a prevenção de complicações vasculares a longo prazo.¹²

Nos diabéticos, a presença de hipertensão arterial não controlada e dislipidemia agravam as complicações vasculares. Por outro lado, o descontrolo metabólico em doentes com DM1 condiciona maior risco de hipertensão arterial e dislipidemia.¹

No seguimento de indivíduos com DM1, pode-se verificar também um aumento excessivo de peso, relacionado com elevado aporte calórico, sendo esta realidade mais habitualmente encontrada em casos de terapia funcional com melhor controlo metabólico.^{2,13}

A obesidade é um fator de risco modificável para doença cardiovascular, sendo desta forma crucial manter uma monitorização rigorosa do peso e promover hábitos de vida saudáveis que contribuam para manter o peso ideal, também nestes doentes.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o controlo metabólico numa amostra de crianças e adolescentes com DM1, seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC), sob insulino-terapia funcional *ab initio* e durante 4 anos, e avaliar ainda os fatores de risco cardiovascular durante o seguimento deste grupo. O Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC), é um hospital de nível III, que segue anualmente 270 crianças e adolescentes com DM1. Desde 2008 que todos os doentes estão sob insulino-terapia funcional, com múltiplas administrações de análogos de insulina desde o diagnóstico. Desde 2009 é centro de tratamento com PSCI. Até dezembro de 2016 iniciaram PSCI 135 crianças e jovens com DM1 e nessa altura 35,9% estão sob PSCI.

Material e Métodos

Seleção de doentes

Este é um estudo retrospectivo dos processos clínicos de crianças e adolescentes, seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra, sob insulino-terapia funcional (MAAI e PSCI), desde o diagnóstico, e nos primeiros quatro anos de doença. Foram considerados os doentes diagnosticados entre 2008 e 2012.

Variáveis analisadas

Foram analisadas as variáveis género, idade do diagnóstico, tipo de insulino-terapia funcional (MAAI *versus* PSCI) no quarto ano de seguimento, idade de início da PSCI e duração de PSCI.

Foram analisadas anualmente (primeiro, segundo, terceiro e quarto ano de seguimento), a hemoglobina glicosilada (HbA1c), percentagem de hipoglicémias ligeiras a moderadas em 14 dias, glicémia média de 14 dias, dose diária de insulina (DDI), frequência de episódios de hipoglicémia grave e frequência de episódios de cetoacidose. A HbA1c foi determinada através aparelho Afion™.

As crianças foram pesadas com uma balança calibrada (com precisão até 0,1 kg) e medidas com um estadiómetro (com precisão até 0,1 cm) nas consultas trimestrais, pela equipa de enfermagem. Foi usado o sistema internacional de medida. O peso foi medido em quilogramas (kg) e a altura em centímetros (cm). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (kg) pelo quadrado da altura (m²). O desvio-padrão do IMC ajustado à idade e sexo (*Z-score* do IMC) foi avaliado usando o calculador de

Z-score do IMC da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A tensão arterial (TA) foi avaliada nas consultas trimestrais pela equipa de enfermagem, na posição sentado, após 10 minutos de repouso, com o uso de um dispositivo oscilométrico automático com a calibração adequada e usando a braçadeira adequada ao braço do sujeito.

Aos 3 meses de doença e após quatro anos de seguimento foi avaliado o perfil lipídico [colesterol total (CT), colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicéridos (TG), da população, no laboratório do HPC.

Definições

Foi considerada hipoglicémia ligeira a moderada se glicémia inferior a 70 mg/dL e grave se acompanhada de alteração de estado de consciência, convulsão ou necessidade de uma terceira pessoa para reverter.¹

Nas definições de excesso de peso e obesidade foi considerada a classificação da OMS de 2007 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). Excesso de peso: 0-5 anos (*Z-score* de IMC ≥ 2 e < 3) e 5-19 anos (*Z-score* de IMC ≥ 1 e < 2); Obesidade: 0-5 anos (*Z-score* ≥ 3) e 5-19 anos (*Z-score* de IMC ≥ 2).

Foi considerada hipertensão arterial se pressão arterial sistólica ou diastólica \geq percentil 95 para a idade, sexo e estatura, utilizando as tabelas de percentis do Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil (PNSIJ).¹⁴

De acordo com valores de referência do PNSIJ, considerou-se dislipidemia se: colesterol total > 200 mg/dL (5,17 mmol/L) e/ou colesterol HDL < 35 mg/dL (0,91 mmol/L) e/ou colesterol LDL > 130 mg/dL (3,36 mmol/L) e/ou triglicéridos > 150 mg/dL (1,69 mmol/L).¹⁴

Para o controlo metabólico, foram considerados dois grupos: HbA1c $\leq 7,5\%$ relativo ao bom controlo metabólico e HbA1c $> 7,5\%$ com mau controlo metabólico. HbA1c $> 9\%$ corresponde ao grupo de elevado risco de complicações micro e macrovasculares.

Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizada a versão 21.0 do *programa Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Para análise de variáveis categóricas utilizamos o teste do qui-quadrado e o teste de McNemar. Para comparação de médias entre grupos, utilizamos o teste *T student* e o teste Mann Whitney, conforme a normalidade. Na análise de variáveis quantitativas de forma sequencial ao longo dos anos de seguimento utilizamos a Anova de 1 fator medidas repetidas ou o teste de Friedman, consoante a normalidade.

Para investigar a existência de uma correlação entre variáveis quantitativas, recorreu-se ao coeficiente de Pearson (*r*) ou Spearman (*r_s*), conforme a normalidade. O valor absoluto da correlação indica a intensidade da associação, considerando-se: $r/rs \leq 0,19$: correlação muito baixa; $0,2 \leq r/rs \leq 0,39$: correlação baixa; $0,4 \leq r/rs \leq 0,69$: correlação moderada; $0,7 \leq r/rs \leq 0,89$: correlação forte; $0,9 \leq r/rs \leq 1$: correlação muito forte.

Para avaliar o impacto das variáveis em estudo na variação da HbA1c recorremos à regressão linear e na avaliação do impacto das variáveis no estado nutricional (normopeso *versus* excesso de peso/obesidade) a regressão logística.

Consideramos como limiar de significância $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização da amostra

Obtivemos uma amostra de 110 crianças e adolescentes, 51,8% do género feminino, com uma média de idade ao diagnóstico de $8,42 \pm 3,9$ anos.

Relativamente à insulino-terapia funcional, no quarto ano de doença, estavam sob MAAI 81 casos (74%) e 29 casos sob PSCI (26%). A PSCI foi iniciada em média $1,82 \pm 0,65$ anos após o diagnóstico, e no quarto ano de seguimento apresentavam uma média de duração de PSCI de $1,87 \pm 0,73$ anos. A idade média de colocação da PSCI foi de $5,96 \pm 3,52$ anos.

Controlo metabólico

Nos 110 doentes, houve um aumento significativo da HbA1c, dose diária de insulina e glicémia média de 14 dias ao longo dos quatro anos ($p < 0,001$). Apesar do aumento da HbA1c ao longo do seguimento, os valores estiveram sempre dentro dos objetivos recomendados pelas sociedades internacionais (HbA1c $\leq 7,5\%$).¹ Ao longo do estudo a frequência de hipoglicémias ligeiras a moderadas manteve-se estável (7% - 8%) (Tabela 1).

Durante o tempo de seguimento verificou-se apenas um caso de cetoacidose. Houve registo de 23 hipoglicémias graves, correspondente a 16 doentes (máximo de três hipoglicémias graves num doente). Obtivemos uma média de 5,2 hipoglicémias graves/100

doentes/ano.

Analisando os dados de acordo com o tipo de insulino-terapia no quarto ano de seguimento, verificou-se que a HbA1c teve um aumento significativo no grupo com MAAI ($p < 0,001$), mantendo-se mais estável no grupo com PSCI (Fig. 1). Ao quarto ano, a HbA1c foi menor no grupo PSCI ($7,36 \pm 0,75\%$) comparativamente ao grupo MAAI ($7,55 \pm 1,06\%$). ($p = 0,628$). Não se verificou uma correlação entre a HbA1c ao quarto ano e a duração da terapêutica com PSCI ($r = 0,120$; $p = 0,534$).

Ao longo dos quatro anos, houve uma diminuição das hipoglicémias não graves no grupo com PSCI ($p = 0,006$) (Tabela 2). Ao quarto ano de seguimento as hipoglicémias não graves foram mais frequentes no grupo com MAAI comparativamente ao grupo com PSCI (7,25% vs 6,36%; $p = 0,471$).

Ao longo do seguimento houve um aumento significativo da DDI em ambos os grupos ($p = 0,003$ no grupo com PSCI e $< 0,001$ no grupo com MAAI) (Tabela 2).

Relativamente à idade, os grupos etários com menos de 5 anos e entre 5 e 10 anos apresentam HbA1c estáveis. O grupo dos adolescentes (> 10 anos), apresenta melhor controle no primeiro ano (HbA1c 6,73%), mas ao longo dos anos tem um aumento significativo da HbA1c ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Relativamente à idade, no grupo com menos de 5 anos houve uma redução significativa da percentagem de hipoglicémias não graves ($p = 0,048$). Há um aumento significativo da DDI na faixa etária acima dos 5 anos (Tabela 2).

Não foram detetadas diferenças significativas relativamente

Tabela 1. Controlo metabólico por tipo de insulino-terapia funcional ao longo dos 4 primeiros anos de seguimento.

Parâmetros (n = 110)	Tempo de seguimento				p-value
	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	
HbA1c (%)	6,98 \pm 0,88	7,25 \pm 0,76	7,46 \pm 1,01	7,50 \pm 0,99	< 0,001*
Glicémia média de 14 dias (mg/dL)	140 \pm 29	156 \pm 26	163 \pm 28	164 \pm 33	< 0,001*
Dose diária de insulina (U/kg/dia)	0,65 \pm 0,21	0,77 \pm 0,21	0,88 \pm 0,24	0,92 \pm 0,25	< 0,001*
Hipoglicémias ligeiras a moderadas (%)	7,1 \pm 4,4	8,3 \pm 6,1	7,6 \pm 5,9	7,0 \pm 5,6	0,083
Hipoglicémia graves (n/100 doente/ano)	0,9	5,4	8,2	6,4	0,392
Cetoacidose (n/100 doente/ano)	0	0,9	0	0	0,062

* Representa diferença estatisticamente significativa ao longo dos primeiros quatro anos de doença.

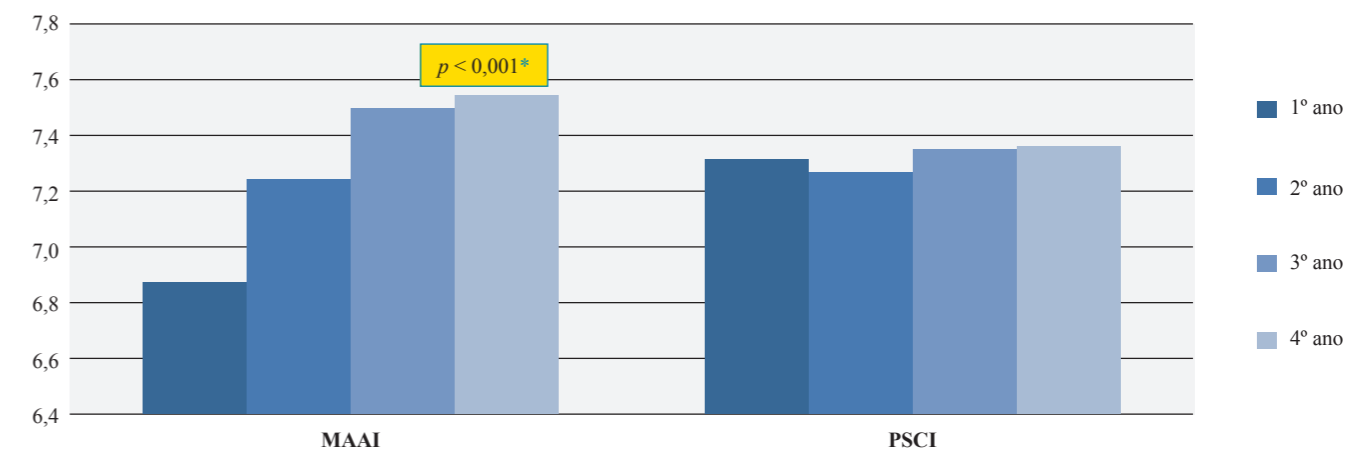


Figura 1. Evolução da HbA1c ao longo dos 4 primeiros anos de seguimento, consoante o tipo de insulino-terapia

* Representa diferença estatisticamente significativa ao longo dos primeiros quatro anos de doença no grupo com MAAI. MAAI-múltiplas administrações de análogos de insulina; PSCI-perfusão subcutânea contínua de insulina.

Tabela 2. Hipoglicêmias ligeiras a moderadas e dose diária de insulina ao longo dos primeiros quatro anos de doença, consoante a idade de diagnóstico e tipo de insulino-terapia funcional.

	Tipo de insulino-terapia funcional				Idade ao diagnóstico					
	MAAI n = 81	p-value	PSCI n = 29	p-value	[0 - 5] anos n = 25	p-value	[5 - 10] anos n = 40	p-value	[10 - 18] anos n = 45	p-value
Hipoglicêmias ligeiras a moderadas (%)										
1º ano	6,46 ± 4,36	0,589	8,56 ± 4,25	0,006†	8,30 ± 3,91	0,048*	7,55 ± 4,97	0,288	5,78 ± 3,94	0,904
2º ano	8,06 ± 6,21		8,84 ± 5,99		9,34 ± 6,00		9,75 ± 5,98		6,35 ± 5,94	
3º ano	7,43 ± 5,75		8,18 ± 6,28		7,66 ± 5,64		8,93 ± 6,29		6,42 ± 5,46	
4º ano	7,25 ± 5,68		6,36 ± 5,22		6,38 ± 4,53		7,93 ± 4,88		6,55 ± 6,58	
DDI (U/kg/dia)										
1º ano	0,64 ± 0,22	<0,001†	0,69 ± 0,20	0,003†	0,72 ± 0,21	0,077	0,62 ± 0,21	<0,001*	0,65 ± 0,21	<0,001*
2º ano	0,76 ± 0,23		0,79 ± 0,16		0,80 ± 0,14		0,78 ± 0,22		0,73 ± 0,24	
3º ano	0,87 ± 0,26		0,89 ± 0,17		0,84 ± 0,15		0,91 ± 0,27		0,86 ± 0,25	
4º ano	0,94 ± 0,27		0,88 ± 0,17		0,84 ± 0,14		0,99 ± 0,27		0,90 ± 0,26	

† Representa diferença estatisticamente significativa ao longo do seguimento em cada grupo (MAAI ou PSCI) individualmente.

* Representa diferença estatisticamente significativa ao longo do seguimento em cada grupo etário ao diagnóstico individualmente.

DDI- dose diária de insulina; MAAI- múltiplas administrações de análogos de insulina; PSCI- perfusão subcutânea contínua de insulina.

ao género.

Os nossos resultados mostram que a HbA1c permaneceu mais estável no grupo com PSCI e no grupo com menos de 5 anos. Tendo em conta que a PSCI foi iniciada em crianças mais jovens, recorremos à regressão linear e verificamos que é a idade a variável que tem impacto na variação da HbA1c ao longo dos anos (idade - coeficientes (B) = 0,116, $p < 0,001$; PSCI - coeficientes (B) = -0,035, $p = 0,903$).

Analisando os dados do último ano de seguimento, a maioria apresentava um bom controlo metabólico: 55,5% com HbA1c $\leq 7,5\%$ e 45,5% com HbA1c $> 7,5\%$. De realçar que apenas nove doentes (0,08%) apresentavam HbA1c $> 9\%$.

Fatores de risco cardiovasculares

Antropometria

Na amostra global (n=110), na primeira consulta (3 meses após o diagnóstico), 26% dos doentes tinham excesso de peso/obesidade (excesso de peso 22% e obesidade 4%); na última consulta 27% tinham excesso de peso/obesidade (excesso de peso

18% e obesidade 9%). Esta variação não teve significado estatístico.

Não houve correlação significativa entre a média do Z-score do IMC e da HbA1c ao quarto ano ($r = 0,179$, $p = 0,061$).

Considerando o tipo de insulino-terapia funcional, o grupo com MAAI apresenta na última consulta uma prevalência de excesso de peso/obesidade superior comparativamente ao grupo com PSCI (34% vs 7%, $p = 0,004$). Tendo em conta que a PSCI foi iniciada em crianças mais jovens, recorremos à regressão logística e verificamos que é a PSCI a variável que tem maior impacto no peso, embora sem significado estatístico (PSCI - OR 5,25; 95% CI: 0,96-28,85; $p = 0,053$; Idade - OR 1,33; 0,62-2,86; $p = 4,71$).

A prevalência de excesso de peso/obesidade também não foi uniforme considerando o grupo etário ao diagnóstico (inferior a 5 anos: 8%; 5-10 anos: 30%; superior a 10 anos: 35%, $p = 0,041$).

Não houve diferenças significativas tendo em conta o género e grupo de controlo metabólico.

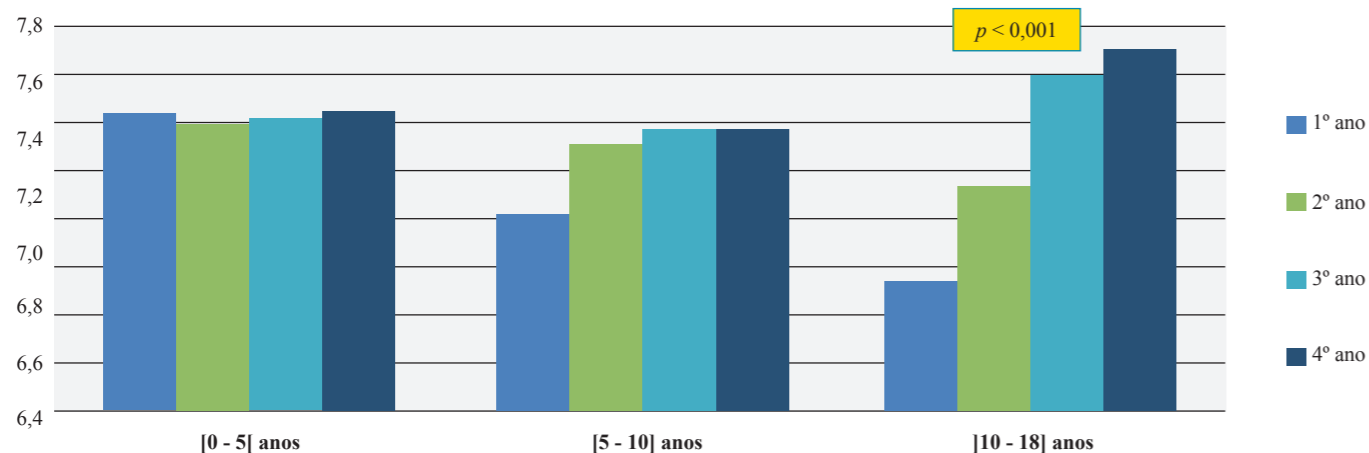


Figura 2. Evolução da HbA1c ao longo dos 4 primeiros anos de seguimento, consoante a idade

Tabela 3. Dislipidemia na primeira e última consultas.

	Primeira consulta	Última consulta	p-value
Dislipidemia	20 (18,7%)	14 (13,5%)	0,134
CT	5 (4,7%)	9 (8,7%)	0,508
LDL	2 (1,9%)	4 (3,8%)	1
HDL	7 (6,5%)	1 (1%)	0,070
TG	9 (8,5%)	6 (5,8%)	0,344

CT: colesterol total; HDL: colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG: triglicéridos

Dislipidemia

A prevalência de dislipidemia no nosso estudo na última consulta foi de 13,5% (8,7% elevação do CT; 5,8% elevação dos TG; 3,8% elevação do LDL e 1% diminuição do HDL). Entre a primeira e a última consulta há uma diminuição não significativa do número de casos de dislipidemia (20 para 14; $p = 0,134$) (Tabela 3).

A dislipidemia foi mais frequente no grupo com pior controlo metabólico ao quarto ano de doença (grupo com HbA1c $\leq 7,5\%$: 5,1% e grupo com HbA1c $> 7,5\%$: 24,4%, $p = 0,004$) (Tabela 4).

Há uma correlação de baixo poder, mas significativa, entre o LDL na última consulta e da HbA1c ao quarto ano (LDL: $rs = 0,276$, $p = 0,005$) e entre os TG na última consulta e a HbA1c ao quarto ano (TG: $rs = 0,287$, $p = 0,003$).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa relativamente à presença de dislipidemia considerando o tipo de insulino-terapia, género ou presença de excesso de peso ou obesidade na última consulta ($p > 0,05$).

Hipertensão

Na primeira consulta não houve casos de elevação da TA, enquanto que na última consulta houve seis casos (5,6%). Nestes, 50% eram do género feminino e apresentavam uma idade média na última consulta de 11,46 ± 4,11 anos. Cinco doentes (83%) estavam sob MAAI e 50% apresentavam bom controlo metabólico com HbA1c $\leq 7,5$ no último ano de seguimento. Dois doentes (33%) apresentavam excesso de peso/obesidade e não houve casos de dislipidemia.

Na última consulta os valores de TA foram inferiores no grupo da PSCI comparativamente ao grupo MAAI (100,07 ± 11,02 vs 111,86 ± 9,20, $p < 0,001$). Não há diferença significativa entre géneros, grupos de controlo metabólico ou status nutricional. Existe uma correlação de baixo poder, mas significativa, entre a TA e a HbA1c na última consulta ($rs = 0,219$; $p = 0,023$).

Tabela 4. Caracterização da dislipidemia consoante o grupo de controlo metabólico.

	Controlo metabólico			p-value
	Total	HbA1c $\leq 7,5\%$	HbA1c $> 7,5\%$	
n	110	61 (55,5)	49 (45,5%)	
Dislipidemia	14 (13,5%)	3 (5,1%)	11 (24,4%)	0,004*
CT elevado	9 (8,7%)	3 (5,1%)	6 (13,3%)	0,138
HDL diminuído	1 (1%)	0	1 (2,2%)	0,250
LDL elevado	4 (3,8%)	0	4 (8,9%)	0,020*
TG elevados	6 (5,8%)	0	6 (13,3%)	0,004*

* Representa diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de controlo metabólico.

CT-colesterol total; HDL- colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL- colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG- triglicéridos

Discussão

O presente estudo demonstrou que a insulino-terapia funcional desde o diagnóstico permite um bom controlo metabólico, com HbA1c ao longo dos 4 anos de seguimento, dentro dos objetivos estabelecidos por entidades internacionais,¹ com 58% da amostra com HbA1c $\leq 7,5\%$, no quarto ano de seguimento.

Comparando com dados nacionais, como o estudo multicêntrico de Ana Fagulha *et al*¹⁵ de 2004, que também incluiu doentes com insulino-terapia convencional, a HbA1c média foi de 9,3%, significativamente maior comparando com os nossos resultados. A melhoria do controlo metabólico na DM1 em idade pediátrica na última década, está associada às alterações em termos de insulino-terapia, dado que a insulino-terapia funcional é atualmente o tratamento usado. Também o enfoque na educação terapêutica e dietética dado às famílias e crianças/jovens é fundamental para o sucesso terapêutico. Um estudo em Espanha que analisou apenas doentes sob insulino-terapia funcional também demonstrou um controlo glicémico mais favorável com HbA1c média de 6,7%.¹⁶

No nosso estudo, a HbA1c manteve-se mais estável ao longo dos 4 anos, no grupo com menos de 5 anos e no grupo com PSCI, o que está de acordo com outros trabalhos.¹⁷⁻¹⁹ Assim, a PSCI deve ser iniciada precocemente para evitar a deterioração do controlo metabólico.

De realçar que o grupo dos adolescentes, apresentou melhor controlo no primeiro ano, mas ao longo dos anos tem um aumento significativo e mais pronunciado da HbA1c. Este dado reforça a importância de manter uma educação terapêutica contínua neste grupo etário, com ensino adequado dos ajustes das doses de insulina.

A insulino-terapia funcional foi previamente associada a um aumento das hipoglicêmias pelo DCCT Research Group.¹⁰ No nosso estudo a percentagem de hipoglicêmias ligeiras a moderadas manteve-se estável ao longo do tempo de seguimento (7% - 8%), tendo havido uma diminuição significativa no grupo com PSCI e no grupo com menos de 5 anos. Relativamente às hipoglicêmias graves, obtivemos 5,2 hipoglicemias graves/100 doentes/ano. Assim, e também de acordo com outros trabalhos,²¹ a terapêutica funcional com PCSI ajuda na redução do risco de hipoglicêmias. Ao contrário de outros estudos^{22,23} houve uma menor incidência de hipoglicêmias nas crianças mais jovens, o que poderá estar relacionado com um maior controlo parental sobre a alimentação e ajuste das doses de insulina. São, no entanto, necessárias medidas adicionais para diminuir a frequência de hipoglicêmias graves e não graves. Neste contexto, a MCG-TR é um instrumento

importante, pois fornece informação sobre a tendência, magnitude, duração e frequência das oscilações dos níveis de glicose e ajuda na identificação de períodos de hipoglicemia e hiperglicemia.^{1,8} Podem ser definidos pontos de corte associados a alarmes, o que pode ser particularmente útil na detecção de oscilações de glicemia em horários em que normalmente não são feitos controles de glicemia capilar, como no pós-prandial e no período noturno (período de maior vulnerabilidade para convulsões hipoglicêmicas).^{24,25} Esta informação permite ao doente tomar atitudes para reduzir a variabilidade glicêmica. Vários estudos têm demonstrado que o uso de MCG-TR está associado a uma melhoria do controlo metabólico na DM1, com diminuição significativa da HbA1c e redução na duração de períodos de hipoglicemia e hiperglicemia.^{8,24,25}

À medida que a tecnologia na área da diabetes evoluir, a MCG-TR desempenhará um papel cada vez mais importante. Existem já sistemas de monitorização que podem ser usados para monitorização direta, permitindo iniciar ou suspender a administração de insulina.

Esta tecnologia, será assim fundamental, para otimizar o controlo glicémico nas crianças e jovens com DM1 e permitir a redução da frequência de hipoglicemias graves.

A MCG-TR pressupõe um aconselhamento e suporte contínuos aos doentes com treino intensivo por parte dos profissionais de saúde que acompanham estes doentes, por forma a manter uma boa adesão a esta tecnologia e os resultados desejados.^{24,26,27}

De realçar que no tempo de seguimento houve apenas um caso de cetose. Este caso correspondeu a um rapaz sob MAAI.

Nos últimos anos, tem vindo a ser publicados diversos trabalhos sobre a presença de fatores de risco cardiovascular, nomeadamente excesso peso/obesidade, dislipidemia e elevação da TA. Apesar da heterogeneidade destes estudos, eles refletem que o excesso de peso/obesidade é uma alteração frequente nas crianças e adolescentes com DM tipo 1, com prevalência entre 22%²³ e 38,5%,²⁸ o que compreende os 27% no nosso estudo ao quarto ano de seguimento.

A prevalência de excesso de peso/obesidade ao quarto ano de seguimento foi significativamente superior no grupo tratado com MAAI e no grupo dos adolescentes, o que realça a importância de um reforço contínuo na educação alimentar nestes dois grupos.

Obtivemos uma prevalência de dislipidemia de 13,5% ao quarto ano de evolução, bastante inferior aos dados de outros estudos que apontam para prevalências entre 26,2%²⁹ e 51,6%.³⁰ A dislipidemia parece estar associada ao controlo glicémico, uma vez que o grupo com pior controlo metabólico apresentou mais frequentemente dislipidemia. Ao contrário de outros estudos, não se verificaram diferenças significativas atendendo ao estado nutricional ou tipo de insulino terapia funcional^{30,31} o que poderá estar relacionado com a baixa prevalência de dislipidemia e ao bom controlo metabólico no nosso estudo.

A prevalência de hipertensão na última consulta na nossa amostra (5,6%) foi sobreponível à reportada por Schwab *et al*,³² que reportou uma prevalência de 5,8% - 7,4% de hipertensão sistólica em crianças e adolescentes diabéticos entre os 0 e os 16 anos.

De referir as limitações do diagnóstico de HTA nas crianças e adolescentes no contexto de avaliação pré-consulta, uma vez que a avaliação pré-consulta é uma altura de maior stress para a crian-

ça/adolescente. A avaliação destes valores através da medição ambulatória da pressão arterial (MAPA), tem um papel importante na confirmação deste diagnóstico.

Como limitações deste estudo, destaca-se o facto de ser um estudo retrospectivo, e de não terem sido analisados o registo de hábitos alimentares e atividade física.

Conclusão

A insulino terapia funcional desde o diagnóstico permite obter um bom controlo metabólico, expresso por uma média anual de HbA1c dentro dos valores definidos pelas sociedades internacionais, com uma baixa frequência de hipoglicemias graves e de cetose. A PSCI deve ser iniciada precocemente para evitar a deterioração do controlo metabólico.

Como perspetivas de futuro, a monitorização contínua de glicose em tempo real, permitirá associada à insulino terapia funcional, diminuir o risco de hipoglicemias e obter uma menor variabilidade da glicemia e otimizar o controlo metabólico.

O passo seguinte será combinar os sistemas de PSCI e sensores de monitorização contínua com um algoritmo informático, formando um circuito fechado integrado, o “pâncreas artificial”.

De realçar a importância de manter sempre uma adequada educação terapêutica. A equipa envolvida no tratamento da criança e adolescente diabético deve ser multidisciplinar e especializada na área, englobando endocrinologista pediátrico, enfermeiro educador, nutricionista e psicólogo e assistente social.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

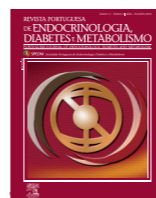
Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

Referências

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2014. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):4-17;102-114;115-134; 193-202; 203-223; 257-269;270-278.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
3. Pihoker C, Badaru A, Anderson A, Morgan T, Dolan L, Dabelea D, et al. Insulin regimens and clinical outcomes in a type 1 diabetes cohort: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2013;36:27-33. doi: 10.2337/dc12-0720.
4. Nabhana ZM, Krehera NC, Greenb DM, Eugstera EA, Kronenbergere W, DiMeglio LA. A randomized prospective study of insulin pump vs. insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12-month glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 202-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00494.x.
5. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1779-84.
6. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment. *Diabetes Care*. 2000; 23:1232-5.
7. Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23:579-82.
8. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:1094-102.
9. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JL, Haymond MW, Rewers A, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013;14:447-54. doi: 10.1111/pedi.12030.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
11. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, Lepler R, Holterhus PM, Kapellen TM, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. 2008;25:80-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02311.x.
12. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr*. 2016; 10(2 Suppl 1): S176-83. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.016.
13. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014;99:738-43. doi: 10.1136/archdischild-2013-304237.
14. Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil [consultado em dezembro de 2017] Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-tipo-de-atuacao-em-saude-infantil-e-juvenil.aspx>
15. Fagulha A, Santos I, Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus. Controlo glicémico e tratamento da diabetes tipo 1 da criança e adolescente em Portugal. *Acta Med Port*. 2004;17:173-9.

16. Enes P, Martín-Frías M, Álvarez MÁ, Yelmo R, Alonso M, Barrio R. Achievement of metabolic control goals set by the American Diabetes Association and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes in pediatric patients with type 1 diabetes from Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 107:300-5. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.033.
17. Colino E, Martín-Frías M, Yelmo R, Álvarez MÁ, Roldán B, Barrio R. Impact of insulin pump therapy on long-term glycaemic control in a pediatric Spanish cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 113:69-76. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.012.
18. Rosenlund S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. *Diabet Med*. 2015; 32:1445-52. doi: 10.1111/dme.12950.
19. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51:941-51.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994; 125: 177-88.
21. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25:765-74. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x.
22. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial—a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 73-9. doi: 10.1007/s00431-004-1560-4.
23. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care*. 1997; 20:714-20.
24. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2011;28:386-94. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03177.x.
25. DeSalvo D, Buckingham B. Continuous glucose monitoring: current use and future directions. *Curr Diab Rep*. 2013;13:657-62. doi: 10.1007/s11892-013-0398-4.
26. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative framework analysis of patient narratives. *Diabetes Care*. 2015 ;38:544-50. doi: 10.2337/dc14-1855.
27. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 ;40:1631-40. doi: 10.2337/dc17-1600
28. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C. Prevalence of overweight and obesity in youth with Diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11:4-11. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x.
29. Bulut T, Demirel F, Metin A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:181-7. doi: 10.1515/jpem-2016-0111.
30. Luczynski W, Szypowska A, Glowinska-Olszewska B, Bossowski A. Overweight, obesity and features of metabolic syndrome in children with diabetes treated with insulin pump therapy. *Eur J Pediatr*. 2011;170:891-8. doi: 10.1007/s00431-010-1372-7.
31. Palomo AE, Giralt MP, Ballester MJ, Ruiz CR, Leon MA, Giralt MJ. Prevalence of obesity and cardiovascular risk factors in a group of paediatric patients with type 1 diabetes. *An Pediatr*. 2013;78:382-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.11.011.
32. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006 ;29:218-25.



Artigo Original

Insulinoterapia Intensiva com Dispositivos de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

Cátia Juliana Silva^a, Celestino Neves^b, Sofia Oliveira^c, Miguel Pereira^c, Cristina Arteiro^c, Anabela Costa^c, Maria do Carmo Redondo^c, Rui Baltazar^c, Davide Carvalho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar São João; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

^c Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-06-22

Accepted/Aceite: 2018-07-13

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1

Hipoglicemiantes

Insulina

Sistemas de Infusão de Insulina

R E S U M O

Introdução: A insulinoterapia intensiva é amplamente usada em diabéticos tipo 1, tendo como princípio mimetizar o padrão de secreção fisiológica de insulina, com o objetivo de alcançar um bom controlo metabólico. Pode ser feita através de múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) ou com recurso a um dispositivo de perfusão subcutânea contínua de insulina (DPSCI). Vários estudos têm demonstrado uma diferença estatisticamente significativa na média da HbA1c entre grupos submetidos a DPSCI comparativamente a MIDI, podendo contribuir para uma melhoria do controlo glicémico. O objetivo foi comparar as estratégias de insulinoterapia intensiva através de DPSCI e de MIDI relativamente ao controlo glicémico, microalbuminúria, perfil lipídico, índice de massa corporal e frequência de eventos adversos.

Material e Métodos: Estudo observacional retrospectivo que incluiu 59 diabéticos tipo 1 seguidos em consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar São João a realizar insulinoterapia intensiva através de DPSCI há mais de 6 anos, tendo anteriormente usado a estratégia de MIDI por um período superior a 6 meses. Foram colhidos dados do processo clínico relativos ao período em que realizavam MIDI e após a colocação do DPSCI (valor de HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, microalbuminúria, peso, altura, I:HC, FSI, número de idas à urgência/internamentos e frequência de hipoglicemias graves).

Resultados: Total de 59 doentes com média de idades de 41 ± 10 anos, diagnosticados com diabetes tipo 1 aos 16 ± 10 anos de idade e com uma duração média de doença de 17 ± 9 anos aquando da colocação do DPSCI. Os valores da HbA1c demonstraram-se significativamente inferiores nos três períodos de DPSCI comparativamente ao período de MIDI. Os parâmetros do perfil lipídico, FSI e rácio I:HC não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos períodos. A mediana dos valores da microalbuminúria do período MIDI foi idêntica à do período de uso de DPSCI. No que toca ao índice de massa corporal, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo 6 anos após colocação de DPSCI. A frequência de eventos adversos associada à terapêutica com DPSCI foi reduzida.

Conclusão: A mudança da estratégia de MIDI para DPSCI permitiu atingir um melhor controlo glicémico que se manteve ao longo dos primeiros 6 anos, sem alteração do perfil lipídico ou elevada frequência de eventos adversos.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-mail: catiajulianams@gmail.com (Cátia Juliana Magalhães da Silva)

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.AO180030>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Intensive Insulin Therapy with Continuous Subcutaneous Insulin Perfusion Device

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1

Hypoglycemic Agents

Insulin

Insulin Infusion Systems

Introduction: Intensive insulin therapy is widely used in type 1 diabetics, with the goal of mimicking the physiological secretion pattern of insulin, aiming to achieve good metabolic control. It can be done through multiple insulin daily injections (MIDI) or a continuous subcutaneous insulin perfusion device (CSIPD). Several studies have shown a statistically significant difference in mean HbA1c between groups submitted to CSIPD and MIDI, suggesting that CSIPD possibly contributing to an improvement in glycemic control.

Our objective was to compare the strategies of intensive insulin therapy through CSIPD and MIDI in relation to glycemic control, microalbuminuria, lipid profile, body mass index and frequency of adverse events.

Material and Methods: Observational and retrospective study including 59 type 1 diabetic patients followed at the Endocrinology department of the Centro Hospitalar São João on intensive insulin therapy through CSIPD for more than 6 years, having previously used the MIDI strategy for a period of more than 6 months. Data were collected from the clinical process concerning both the period in which they performed MIDI and the placement of CSIPD (HbA1c value, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, microalbuminuria, weight, height, insulin:carbohydrate ratio (I:CH), insulin sensitivity factor (ISF), number of emergency department episodes / admission in the ward and frequency of severe hypoglycaemia).

Results: A total of 59 patients with a mean age of 41 ± 10 years were diagnosed with type 1 diabetes at 16 ± 10 years of age and had an average disease duration of 17 ± 9 years at the time of CSIPD placement. HbA1c values were significantly lower in the 3 CSIPD periods compared to the MIDI period. Lipid profile, ISF and I:CH ratio were not statistically significant different in any of the periods. The median values of microalbuminuria of the MIDI period were identical to the period of use of CSIPD. Regarding body mass index, a statistically significant increase was found 6 years after CSIPD placement. The frequency of adverse events associated with CSIPD therapy was reduced.

Conclusion: The change from MIDI to CSIPD strategy allowed better glycemic control to be achieved over the first 6 years, with no change in lipid profile or high frequency of adverse events.

Introdução

A diabetes mellitus é um grupo de doenças metabólicas crónicas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação de insulina ou de ambos. É caracterizada por hiperglicemia crónica, estando associada a disfunção e falência de vários tecidos e órgãos, sobretudo da retina, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.¹⁻³ Pode ser classificada etiopatogenicamente em 4 categorias: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos.²

De entre os indivíduos diabéticos, 5% a 10% são acometidos pela diabetes tipo 1, causado pela interação de predisponentes genéticos e fatores ambientais que levam à destruição autoimune das células β pancreáticas, as responsáveis pela síntese e secreção de insulina. A hiperglicemia desenvolve-se após 80% - 90% destas células estarem destruídas, culminando no diagnóstico de diabetes. Assim, para sobreviverem, estes indivíduos necessitam de terapêutica com insulina.^{1,4-6}

A insulinoterapia intensiva tem como princípio mimetizar o padrão de secreção fisiológica de insulina, com o objetivo de alcançar um bom controlo metabólico, reduzindo as complicações micro e macrovasculares.^{6,7} Pode ser feita através de múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) ou com recurso a um dispositivo de perfusão subcutânea contínua de insulina (DPSCI), conhecido como bomba de insulina. Os DPSCI são classificados como classe II pela US Food and Drug Administration (FDA), requerendo mais controlos que garantam a sua segurança e eficácia.

Os DPSCI começaram a ser implementados nos finais da década de 70,⁸ tendo sofrido até aos dias de hoje uma rápida evolução, sendo que os dispositivos atuais têm dimensões reduzidas, são mais precisos e confiáveis e o seu uso tem sido generalizado na prática clínica em todas as faixas etárias, não só em diabéticos tipo 1 mas também em diabéticos tipo 2, embora com menor

evidência de benefício na prática clínica que a demonstrada na diabetes tipo 1.⁹

No que concerne à frequência de hipoglicemias, cetoacidose e idas à urgência/internamento, estudos com dispositivos mais recentes têm demonstrado que não há aumento da frequência destes eventos, podendo inclusivamente haver uma redução, quer em idade pediátrica, quer na idade adulta.¹⁰⁻¹²

A hemoglobina glicada (HbA1c) reflete a glicemia plasmática média nas oito a doze semanas anteriores, fornecendo informação quanto ao grau de controlo glicémico nesse período.¹³ Portanto, a Direção Geral de Saúde recomenda que a sua determinação deva ser realizada, pelo menos semestralmente, em todos os indivíduos com diabetes.

Vários estudos têm demonstrado uma diferença estatisticamente significativa na média da HbA1c entre grupos submetidos a DPSCI comparativamente a MIDI, demonstrando um melhor controlo glicémico (média inferior de HbA1c) no grupo submetido a DPSCI. Entre estes, numa revisão de Cochrane, que incluiu 23 estudos com um total de 976 diabéticos tipo 1, a diferença média da HbA1c foi de -0,3% (intervalo de confiança de 95% (IC 95%) [-0,1%; -0,4%], $p = 0,001$), em favor do DPSCI.¹⁴ Resultados semelhantes foram obtidos numa meta-análise que reuniu doze ensaios clínicos randomizados (diferença média da HbA1c de -0,44%, IC 95% [-0,20; -0,69]).¹⁵

Outra vantagem associada ao DPSCI é a possibilidade de programar a dosagem de insulina basal e em bólus com formatos complexos, tais como *dual wave* e *square wave*, permitindo uma maior flexibilidade no estilo de vida, principalmente no que toca à dieta e à prática de exercício físico. Isto permite aos doentes ter uma participação mais ativa nas atividades sociais e recreativas, melhorando sua vida pessoal e familiar.¹⁶⁻¹⁸

Os estudos que demonstram a reprodutibilidade destes resulta-

dos na prática clínica, na população portuguesa, são bastante deficitários. Como tal, é objetivo deste estudo comparar as estratégias de insulino-terapia intensiva através de DPSCI e de MIDI relativamente ao controlo glicémico, microalbuminúria, perfil lipídico, índice de massa corporal (IMC) e frequência de eventos adversos (hipoglicemias, urgências e internamentos por descompensação da diabetes).

Material e Métodos

O presente estudo observacional e retrospectivo avalia a evolução clínica e analítica após o início de terapêutica com DPSCI, através do estudo de casos cruzados, em que cada sujeito é um caso (DPSCI) e constitui o seu próprio controlo (MIDI).

O estudo foi conduzido no Centro Hospitalar de São João, centro de referência na área dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina. A amostra incluiu diabéticos tipo 1 seguidos em consulta de Endocrinologia que realizam insulino-terapia intensiva através de DPSCI há mais de 6 anos, tendo anteriormente usado a estratégia de MIDI por um período superior a 6 meses.

Uma vez que esta terapêutica assenta no princípio basal/bólus, os doentes têm que cumprir com sucesso uma etapa de educação terapêutica na qual aprendem a auto monitorizar a glicemia capilar e a fazer a contagem de hidratos de carbono.

A dose de insulina administrada às refeições é calculada pela soma da quantidade necessária para a metabolização dos HC da refeição (bólus alimentar) com a quantidade necessária para corrigir a glicemia pré-prandial (bólus corretor). O objetivo glicémico pré-prandial corresponde ao intervalo de 100 a 120 mg/dL. O rácio insulina:HC (I:HC) corresponde à quantidade de HC em gramas que é coberta por 1 unidade de insulina (UI), sendo baseado nas necessidades individuais de insulina e na resposta metabólica individual aos HC. O fator de sensibilidade à insulina (FSI) é o valor da glicemia em miligrama por decilitro (mg/dL) que é corrigido por 1 unidade de insulina (UI). Os rácios I:HC e FSI são determinados individualmente, e podem ser diferentes em cada refeição ou hora do dia.

Para cada doente foram recolhidos dados do processo clínico (SClínico) relativos quer ao período em que realizavam MIDI, quer após a colocação do DPSCI (valor de HbA1c, colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL), triglicérides (TG) e microalbuminúria). Os dados imediatamente anteriores à colocação de DPSCI (dos últimos três meses de MIDI) foram considerados representativos de MIDI. Relativamente aos dados referentes ao DPSCI foram colhidos os mais próximos do 1 ano, 3 anos e 6 anos após a sua colocação, com uma aceitação máxima de ± 3 meses.

Foram também colhidos dados (SClínico e processo clínico de enfermagem em papel) referentes ao peso, altura, I:HC e FSI do período MIDI e de 1 ano e 6 anos após colocação de DPSCI, o número de idas à urgência/internamentos devido a eventos relacionados com a diabetes e frequência de hipoglicemias graves nos primeiros 6 anos de uso do DPSCI.

Todos os dados necessários e usados para a realização do presente estudo foram recolhidos após obtenção de autorização por

Tabela 2. Valores da HbA1c (%)

	n	Média $\pm \sigma$	Mediana	Redução média da HbA1c	p
MIDI	56	8,4 \pm 1,40	8,20	--	--
1 ano DPSCI	54	7,4 \pm 1,18	7,20	1,0	< 0,000
3 anos DPSCI	49	7,7 \pm 1,07	7,60	0,66	0,001
6 anos DPSCI	53	7,6 \pm 1,01	7,50	0,77	0,000

parte da comissão de ética para a saúde do Centro Hospitalar de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 25. As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio-padrão e mediana. É utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon na comparação da média e o teste dos sinais na comparação da mediana dos valores emparelhados das variáveis. São consideradas diferenças significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

De uma amostra total de 65 doentes que colocaram DPSCI há mais de 6 anos no CHSJ, foram excluídos 9 doentes por ausência de dados anteriores à colocação de DPSCI ou por perda de seguimento precoce pós-colocação.

De entre a amostra obtida, 34 (61%) eram do sexo feminino e 22 (39%) do sexo masculino com média de idades de 41 ± 10 anos. O diagnóstico de diabetes foi feito em média aos 16 ± 10 anos de idade, sendo que a duração média da doença aquando da colocação do DPSCI era de 17 ± 9 anos. No que toca à presença de complicações, 15 (26,8%) dos doentes tinham nefropatia, 13 (23,2%) retinopatia, quatro (7,1%) neuropatia, um (1,7%) insuficiência cardíaca e nenhum doença vascular cerebral (Tabela 1).

Os valores da HbA1c demonstraram-se significativamente inferiores nos três períodos de DPSCI comparativamente ao período de MIDI. A redução média mais significativa foi a de 1 ano após a colocação do DPSCI (1,00%, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Os parâmetros do perfil lipídico não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, sendo a média e mediana do CT, HDL e TG dos três períodos de DPSCI semelhantes às do período de MIDI (Fig. 1).

Os valores da microalbuminúria apresentaram uma média superior, estatisticamente significativa, seis anos após colocação do DPSCI comparativamente ao período MIDI, enquanto que a média ao 1 ano e 3 anos após a colocação de DPSCI não demonstrou diferenças significativas em comparação com MIDI. No entanto, a mediana dos valores da microalbuminúria foi de 5,1 mg/g de

Tabela 1. Caracterização da amostra

	(n = 56)
Idade	41 \pm 10 anos
Idade de diagnóstico de diabetes	16 \pm 10 anos
Duração da doença aquando colocação de DPSCI	17 \pm 9 anos
Masculino / Feminino	22 (39%) / 34 (61%)
Complicações da diabetes	
Nefropatia	15 (26,8%)
Retinopatia	13 (23,2%)
Neuropatia	4 (7,1%)
Insuficiência cardíaca	1 (1,7%)
Doença vascular cerebral	0 (0%)

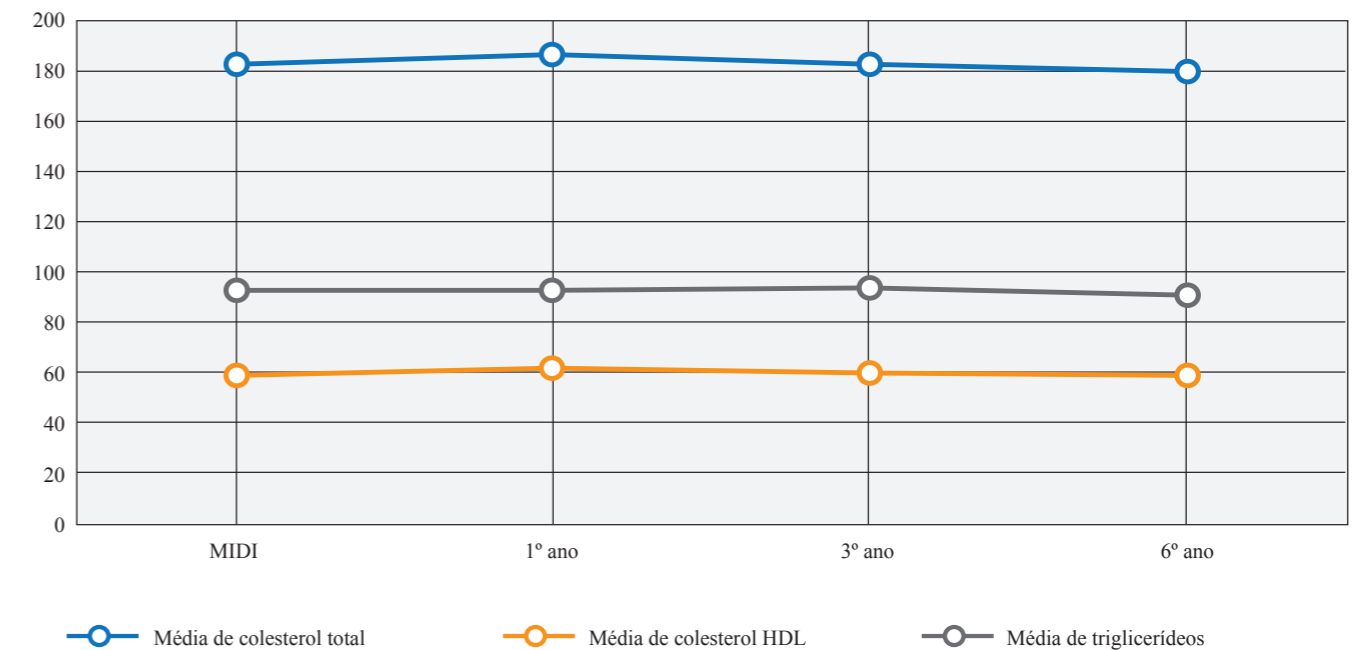


Figura 1. Valores médios dos parâmetros do perfil lipídico (mg/dL)

creatinina em todos os períodos do estudo (MIDI e DPSCI).

O FSI e o rácio I:HC também demonstraram um $p > 0,05$ em todos os períodos analisados. Apesar disso, verificou-se um aumento no FSI aquando do uso de DPSCI, com uma média de $36,9 \pm 10,79$, 1 ano após e de $41,1 \pm 10,84$ 6 anos após a colocação do DPSCI, sendo a mediana de 38,0 e 40,0, respetivamente, no período de MIDI a média de FSI foi de $36,1 \pm 11,76$ e a mediana de 35,00. Relativamente ao rácio I:HC, houve uma diminuição mais notória da média 1 ano após a colocação de DPSCI (de $1,1 \pm 0,33$ para $1,0 \pm 0,23$, $p = 0,055$) (Tabela 3).

Relativamente ao IMC, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo 6 anos após colocação de MIDI ($p = 0,046$) de $1,0 \pm 2,28$ kg/m², sendo que no período de 1 ano após, essa diferença não foi significativa, tendo havido uma redução média de $0,5 \pm 1,11$ kg/m².

Nos primeiros seis anos de uso do DPSCI, dos 56 doentes incluídos na análise, apenas três tiveram necessidade de recorrer ao serviço de urgência ou serem internados por eventos relacionados com a diabetes. Relativamente à frequência de hipoglicemias graves, em 15 doentes (26,8%) era nula, em 28 (50,0%) raras (< 3/ano), em 2 (3,6%) frequentes (> 3/ano) e em 11 (19,6%) a frequência era desconhecida.

Tabela 3. Valores do FSI e do Rácio I:HC

	n	Média $\pm \sigma$	Mediana	Variação média	p
FSI					
MIDI	35	36,1 \pm 11,76	35,00	--	--
1 ano DPSCI	25	36,9 \pm 10,79	38,00	1,21	0,162
6 anos DPSCI	30	41,1 \pm 10,84	40,00	3,32	0,221
Rácio I:HC					
MIDI	35	1,1 \pm 0,33	1,00	--	--
1 ano DPSCI	24	1,0 \pm 0,23	1,00	-0,08	0,055
6 anos DPSCI	28	1,1 \pm 0,39	1,00	0,05	0,342

Discussão

A HbA1c, representativa do grau de controlo glicémico e o principal *outcome* a avaliar neste estudo, demonstrou diferenças estatisticamente significativas em todos os momentos dos primeiros seis anos com terapêutica sob DPSCI comparativamente ao período MIDI, corroborando assim o melhor controlo glicémico conseguido com DPSCI sobre MIDI descrito noutros estudos.¹⁴

O período que atingiu uma diferença de maior magnitude foi o de um ano após a colocação do DPSCI, sendo que após três anos esta diferença foi inferior. Tal poderia sugerir que após uma melhoria inicial significativa do controlo glicémico, este se aproximaria progressivamente dos valores anteriores à colocação do DPSCI e, como tal, a longo prazo não haveria diferença estatisticamente significativa entre a terapêutica com DPSCI e com MIDI. No entanto, após 6 anos houve uma recuperação desta diferença, sendo o valor neste momento intermédio entre o valor obtido após um e três anos.

A avaliação do perfil lipídico assume especial importância em doentes diabéticos, uma vez que ambos são importantes fatores de risco cardiovascular. Em estudos anteriores concluiu-se que um bom controlo glicémico poderá ser um bom preditor do perfil lipídico.^{19,20} Todavia, este estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros do perfil lipídico concomitante à melhoria significativa do controlo

glicémico.

É descrito na literatura que a terapêutica com DPSCI previne o aumento progressivo da taxa de excreção de albumina na urina.^{21,22} Neste estudo, apenas após seis anos da colocação de DPSCI é encontrada uma média de valor estatisticamente significativo (aumento) de microalbuminúria. No entanto, a mediana do período MIDI foi igual à dos períodos de terapêutica com DPSCI e, dada a existência de *outliers* neste parâmetro, a mediana é a medida de tendência central que melhor descreve a amostra. Assim, estes resultados apoiam o descrito na literatura.

Apesar da análise referente ao FSI e rácio I:H não mostrar diferenças estatisticamente significativas, verificou-se uma tendência de aumento do FSI, o que nos leva a perspetivar uma ligeira melhoria da sensibilidade à insulina com a terapêutica com DPSCI e, conseqüentemente, uma redução da dose total de insulina necessária. Uma das principais conseqüências descritas da insulino-terapia intensiva é o ganho de peso,²³ algo que é corroborado pelo aumento estatisticamente significativo aos seis anos de terapêutica com DPSCI.

A frequência de eventos adversos relacionados com a diabetes ou com o DPSCI mostrou-se deveras reduzida, sendo que em nenhum dos casos houve necessidade de remoção do DPSCI e mudança para a terapêutica MIDI. Os indivíduos incluídos no estudo almejam um bom controlo da doença, daí investirem em toda a aprendizagem associada a este processo de forma a cumprirem os requisitos para a colocação do DPSCI. Este facto poderá enviesar a representatividade da amostra uma vez que, provavelmente, serão de entre os diabéticos os mais rigorosos e cuidados no que toca à sua saúde.

Os resultados obtidos não foram corrigidos para diversos factores, tais como mudanças no estilo de vida (nomeadamente alimentares e prática de exercício físico), comorbilidades, forma de monitorização da glicemia, os diferentes tipos de insulina e regimes de administração de MIDI e diferentes DPSCI que poderão ter influência nos parâmetros analisados.

Tendo em conta os possíveis vieses já explanados e as limitações inerentes ao facto de ser um estudo não controlado e retrospectivo, a aceitação dos seus resultados na prática clínica é limitada.

Perspetiva-se que num futuro próximo a insulino-terapia passará por um sistema conhecido como pâncreas artificial que acoplará um DPSCI a um sistema de monitorização contínua da glicemia, e este providenciará um controlo glicémico ainda melhor que o atingido apenas com o DPSCI.⁷

Conclusão

A mudança da estratégia de MIDI para DPSCI permitiu atingir um melhor controlo glicémico que se mostrou estatisticamente significativo ao longo dos primeiros seis anos, sem alteração do perfil lipídico, da taxa de excreção de albumina na urina ou elevada frequência de eventos adversos. O presente estudo constitui mais uma evidência a favor do uso de DPSCI como estratégia de insulino-terapia intensiva de primeira linha em diabéticos tipo 1.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

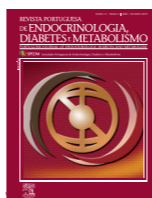
Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

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

Referências

- Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-22. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081
- World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva:WHO; 2016.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464:1293-300.
- Aathira R, Jain V. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5:689-96. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.689.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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.
- Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70226-8.
- Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:599-610.
- Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2015;58:862-70. doi: 10.1007/s00125-015-3513-z.
- Pickup J, Sutton A. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765-74. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x.
- Katz M, Volkeneing L, Anderson B, Laffel L. Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with type 1 diabetes: variability by insulin regimen. *Diabet Med*. 2012;29:926-32. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03646.x.
- Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1142-6.
- Nathan D, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50:2239-44.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005103. doi: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
- 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 randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705.
- Woerner S. The benefits of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Nurs*. 2014;29:712-3. doi: 10.1016/j.pedn.2014.08.010.
- Ghazanfar H, Rizvi SW, Khurram A, Orooj F, Qaiser I. Impact of insulin pump on quality of life of diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:506-11. doi: 10.4103/2230-8210.183472.
- Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE, Pick AJ, Kruger D, King J, et al. Insulin pump therapy guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ*. 2009;35 Suppl 2:29S-41S; quiz 28S, 42S-43S. doi: 10.1177/0145721709333493.
- Khan H, Sobki S, Khan S. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007;7:24-9. doi: 10.1007/s10238-007-0121-3
- Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner Â, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glycaemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol*. 2006;9:82-8.
- Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M, Dodesini A, Costa S, Meneghini E, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 2009;26:602-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02736.x.
- Rosenlund S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. *Diabet Med*. 2015;32:1445-52. doi: 10.1111/dme.12950.
- Association AD. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-27.



Artigo Original

Referenciação de Doentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2 à Consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto: Censo sobre Referenciações de 2015

Angela Ferreira^a

^aInstituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Universidade do Porto, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-10-22

Online: 2018-12-18

Palavras-chave:

Cuidados de Saúde Primários
Diabetes Mellitus Tipo 2
Encaminhamento e Consulta
Especialização

R E S U M O

Introdução: Em Portugal, os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 são maioritariamente seguidos pela Medicina Geral e Familiar. Dependendo da sua complexidade, pode ser necessária a referenciação hospitalar. Os critérios de referenciação disponíveis incluem doentes com HbA1c $\geq 8,0\%$ e ‘qualquer situação que se considere necessária’. Não se encontram estudos portugueses sobre a referenciação destes doentes. São objetivos do estudo caracterizar as referenciações por diabetes *mellitus* tipo 2 ao Centro Hospitalar do Porto, identificar motivos de referenciação e avaliar a qualidade das cartas de referenciação.

Métodos: Estudo transversal (censo) das referenciações por diabetes *mellitus* tipo 2 à consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto em 2015. Os dados foram colhidos retrospectivamente no portal ‘Consulta a Tempo e Horas’ e determinaram-se as medidas de estatística descritiva. As variáveis estudadas foram sexo, idade, origem e resultado da referenciação, tempo de espera para consulta, HbA1c, insulino terapia, motivos de referenciação (categorização desenvolvida pela autora) e qualidade da carta de referenciação (segundo critérios internacionais publicados).

Resultados: Nas 135 referenciações estudadas a maioria dos doentes eram mulheres, em média com 65,3 anos, provenientes do Porto. A maioria das referenciações foi aceite e o tempo de espera para consulta foi 35,1 dias. A HbA1c média foi 9,7% e 71,1% dos doentes estava insulinizado. Identificou-se em média 1,6 motivos por referenciação, sendo ‘instabilidade metabólica’ o mais frequente (55,6%). A qualidade da maioria das cartas (68,9%) foi considerada ‘aceitável’.

Discussão: A maioria dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 é referenciada por ‘instabilidade metabólica’, já insulinizados e com HbA1c superior à indicada nos critérios. Noutros estudos os motivos mais frequentes foram insuficiência renal grave, dificuldade na insulino terapia e reavaliação. Como noutros estudos, a qualidade das cartas de referenciação foi aceitável. São limitações do estudo a população ser a de um único hospital, a colheita retrospectiva de dados, a categorização dos motivos *a posteriori* e possíveis vieses nesta categorização e na avaliação da qualidade das cartas. São pontos fortes ser um estudo exploratório sobre um problema frequente, a população ser um censo de um ano e atingir 135 doentes. São necessários estudos que validem a categorização proposta e ajudem a definir.

Referral of Type 2 Diabetes Mellitus Patients to the Endocrinology Appointment of Centro Hospitalar do Porto: Referral Census in 2015

A B S T R A C T

Introduction: In Portugal, patients with type 2 diabetes mellitus are mostly followed by family physicians. Depending on complexity, hospital referral may be necessary. Available referral criteria

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2
Primary Health Care
Referral and Consultation
Specialization

^a Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: angela.paredes.ferreira@gmail.com (Angela Ferreira)

Rua 1º de Maio, n. 5

4925-009 Viana do Castelo

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.AO170080>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

include HbA1c $\geq 8,0\%$ and ‘any situation regarded as necessary’. There are no Portuguese studies about the referral of these patients. Study objectives are to characterize type 2 diabetes mellitus referrals to Centro Hospitalar do Porto, identify motives for referral and evaluate the quality of referral letters.

Methods: Cross-sectional study (census) of type 2 diabetes mellitus referrals to endocrinology (Centro Hospitalar do Porto) in 2015. Data were collected retrospectively in the platform ‘Consulta a Tempo e Horas’ and descriptive statistics measures were determined. Studied variables were sex, age, origin and result of referrals, waiting time for appointment, HbA1c, insulin therapy, referral motives (categorization developed by the author) and the quality of referral letters (according to published international criteria).

Results: 135 referrals were studied, the majority of the patients were women, averaging 65.3 years old, coming from Porto. Most of the referrals were accepted and the waiting time for appointment was 35.1 days. Mean HbA1c was 9.7% and 71.1% of patients were insulinized. An average of 1.6 motives per referral were identified, with ‘metabolic instability’ being the most frequent (55.6%). The quality of the majority of the letters (68.9%) was ‘acceptable’.

Discussion: Most patients with type 2 diabetes mellitus are referred because of ‘metabolic instability’, they are already insulinized and with HbA1c higher than indicated in previous criteria. In other studies, the most frequent reasons were severe renal insufficiency, difficulty in insulin therapy and reevaluation. As in other studies, the quality of referral letters was acceptable. The following are limitations of the study: participants being from a single hospital, retrospective collection of data, a posteriori categorization of motives and possible biases in categorization and the evaluation of the quality of the referral letters. The following strengths were identified: being an exploratory study about a frequent problem, being a census of 1 year and reaching 135 patients. Further studies are needed to validate the proposed categorization and to define criteria for referrals.

Introdução

Os cuidados de saúde primários (CSP) constituem o primeiro nível de contacto dos indivíduos, famílias e comunidade com o sistema de saúde,^{1,2} ou seja, são a porta de entrada de um sistema que assegura um atendimento acessível e abrangente, em regime de ambulatório, proporcionando cuidados de saúde curativos e preventivos de uma forma contínua e coordenando os processos de atendimento dos doentes em todo o sistema de saúde.³

Um sistema de CSP pode ser abordado como um sistema multidimensional estruturado, que facilita o acesso a vários serviços de um modo coordenado e contínuo e aplica recursos para proporcionar um atendimento de alta qualidade, contribuindo para o desempenho geral do sistema de saúde e da saúde da população.⁴ Assim, a equipa de CSP transforma-se na entidade de mediação entre a comunidade e os outros elementos do sistema de saúde, referenciando doentes ou mobilizando o apoio de serviços especializados.²

Segundo Kringos, existem três tipos de sistema de referenciação nos países europeus: a) acesso a diferentes especialidades através de referenciação realizada por médicos – *gatekeepers* –; b) acesso direto à maioria das especialidades médicas sem necessidade de referenciação; ou c) acesso direto através de pagamento de forma privada ou copagamento.⁵ Em países como Portugal, Espanha, Reino Unido ou Noruega, os doentes necessitam de uma referenciação realizada por médicos para aceder a diferentes especialidades no sistema de saúde público.⁵

Apesar da existência destes sistemas de referenciação, a cooperação e coordenação entre os CSP e Cuidados de Saúde Secundários (CSS) é problemática em muitos países.⁵

Referenciação

O médico de CSP, como *gatekeeper*, assume um papel fulcral na avaliação inicial das situações clínicas, na abordagem da maior parte dos motivos de consulta e, se houver necessidade, na referenciação para os CSS.

A referenciação facilita a transição entre os CSP e os CSS para aconselhamento/gestão do diagnóstico, acesso a tratamentos ou procedimentos especializados e/ou para obter uma segunda opinião ou reavaliação.⁶⁻⁹ Este processo, para que seja de qualidade, requer pedidos que contenham toda a informação necessária para o melhor conhecimento entre os médicos dos CSP e os médicos dos CSS.¹⁰ A comunicação ocorre, geralmente, por escrito ou por telefone,⁸ sendo que, em Portugal, é realizada através do portal *Consulta a Tempo e Horas*, que consiste num sistema eletrónico de referenciação dos pedidos de primeira consulta de especialidade hospitalar.¹¹

Relativamente às doenças crónicas, a abrangência dos cuidados de saúde implica a gestão das várias necessidades dos doentes, desde a deteção/diagnóstico, monitorização e identificação de agravamento ou exacerbações, à integração de vários serviços sempre que é necessária continuidade de cuidados.¹² Neste contexto, o processo de referenciação é fundamental.

Diabetes mellitus

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica complexa^{13,14} que pode ser classificada em quatro tipos principais: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de diabetes.¹⁵

A DM tipo 2 é o tipo mais frequente, ocorrendo geralmente em adultos, apesar de se começar a verificar um aumento da incidência em crianças e adolescentes.^{13,16}

A Europa é a segunda região, a nível mundial, com menor taxa de prevalência de DM tipo 2 (taxa estimada de 8,8%, em 2017, na população entre 20-79 anos), sendo que 5,5% dos adultos entre os 20 e 79 anos têm tolerância à glicose diminuída.¹³ Em Portugal, segundo dados de 2014, a prevalência estimada de DM na mesma faixa etária foi de 13,1%, verificando-se o aumento da prevalência com a idade (mais de um quarto das pessoas entre os 60 e 79 anos tem DM).¹⁷ Na população portuguesa, estima-se que a DM atinja 15,8% dos homens e 10,7% das mulheres dos 20 aos 79 anos.¹⁷ Em 2013, por cada óbito por DM, esta foi responsável por cerca

de oito anos de vida perdida na população com menos de 70 anos e esteve na origem de 4,0% das mortes ocorridas em 2014.¹⁷

Referenciação e a DM

O tratamento da pessoa com diabetes implica cuidados médicos contínuos, com implementação de estratégias para controlo glicémico e de redução de fatores de risco.¹⁴

A DM tipo 2 é maioritariamente diagnosticada por médicos dos CSP¹⁸ e é também a este nível que a maioria dos doentes é acompanhada em países como Portugal, Espanha, Israel e Canadá,¹⁹⁻²² para que sejam cuidados de uma forma global e integrada.²³

No entanto, a gestão das pessoas com DM tipo 2 representa um desafio para os médicos de CSP,¹⁹ pelo que, dependendo da gravidade e complexidade dos tratamentos, estes podem implicar a coordenação entre os CSP e os CSS, nomeadamente através dos serviços de endocrinologia.^{18,24-26}

Neste sentido, têm sido várias as *guidelines*^{14,18,27-29} e os trabalhos publicados internacionalmente com o objetivo de averiguar a forma como ocorre a coordenação entre os dois níveis de cuidados de saúde e os motivos que levam os médicos dos CSP a referenciar os doentes para os CSS.^{19,21,25,26,30}

Em Portugal continental, em 2014, estavam registados na Rede de CSP do Serviço Nacional de Saúde 764 598 doentes com DM (em 11 922 633 doentes registados).¹⁷ As ‘Consultas de Diabetes’, no total de consultas médicas realizadas nos CSP, aumentaram de 6,1%, em 2011, para 8,3%, em 2014.¹⁷ Através destes dados, é possível perceber que grande parte das pessoas com DM tipo 2 é acompanhada ao nível dos CSP.¹⁷ Infelizmente, não se encontram estudos publicados sobre a referenciação destes doentes para os CSS a nível nacional.

Atualmente, os critérios de referenciação definidos pelo Processo Assistencial Integrado da Diabetes *Mellitus* Tipo 2 são:

- Valor de hemoglobina A1c (HbA1c) \geq a 8%, sem melhoria ao fim de 6 meses;
- Qualquer situação clínica de labilidade e/ou comorbilidade associada em que se considere necessária a orientação para avaliação nos cuidados hospitalares.³¹

Assim, a aplicação do primeiro critério, implicaria a referenciação de 20,0% dos doentes com DM,¹⁷ o que representaria um elevado número de referenciações e uma potencial falta de resposta por parte dos CSS. O segundo critério, para efeitos de referenciação, afigura-se vago e subjetivo. Muitas das pessoas com DM tipo 2 têm também outras patologias associadas, o que não implica necessariamente que o doente possa estar descompensado, não sendo claro que situações devem ser consideradas para a referenciação. Surge assim a questão de investigação que origina este trabalho: que pessoas com DM tipo 2 são, de facto, referenciados para a consulta de endocrinologia dos CSS?

Objetivos

Os objetivos do estudo são:

- Caracterizar as referenciações por DM tipo 2 quanto à sua origem, resultado, tempo de espera, HbA1c e uso de insulina.
- Identificar os motivos de referenciação por DM tipo 2 dos CSP para a consulta externa de endocrinologia do Centro

Hospitalar do Porto (CHP).

- Avaliar a qualidade das cartas de referenciação dos CSP para a consulta externa de endocrinologia do CHP.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal retrospectivo sobre as referenciações das pessoas com DM tipo 2 à consulta externa de endocrinologia do CHP. Tratou-se de um censo de todas as referenciações recebidas no período de um ano (1 de janeiro a 31 de dezembro de 2015), último ano civil completo com dados acessíveis.

Os dados foram obtidos através da consulta pela autora (mediada pelo respetivo médico triador hospitalar) das referenciações para endocrinologia no portal *Consulta a Tempo e Horas* e registados de forma codificada permitindo a sua posterior anonimização.

As variáveis estudadas e a respetiva operacionalização são:

- Sexo (masculino ou feminino)
- Idade, em anos
- Origem da referenciação, por Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS)
- Resultado da referenciação (aceite ou recusado)
- Tempo de espera entre referenciação e consulta, em dias
- HbA1c, em percentagem (%), do último semestre
- Insulinoterapia (‘faz’, ‘não faz’ ou ‘sem registo de terapêutica’)
- Motivo das referenciações por DM tipo 2, segundo categorização desenvolvida pela autora com base em *guidelines* e estudos internacionais publicados,^{18,25,27,32} a saber: ‘sem motivo claro’, ‘instabilidade metabólica’, ‘complicações da DM’, ‘necessidade de iniciar insulina’, ‘reavaliação’, ‘pedido do doente para segunda opinião’, ‘incapacidade de recursos’, ‘intensificar terapêutica educacional’ e ‘outros motivos’ (Tabela 1). Cada referenciação foi categorizada com um ou mais motivos.
- Qualidade da carta de referenciação, segundo os critérios propostos por Irazábal Olabarrieta e Gutiérrez Ruiz³³: ‘má’, ‘aceitável’ e ‘boa’ (Tabela 2)

Neste estudo foram excluídos os doentes com menos de 18 anos, bem como aqueles com DM tipo 1, diabetes gestacional e diabetes secundária, uma vez que não geram dúvidas quanto à referenciação. Foram também excluídos doentes em que não foi possível identificar o tipo de DM. Os doentes referenciados por úlceras nos pés foram excluídos da descrição das referenciações e categorização dos motivos, uma vez que são encaminhados especificamente para consulta externa de pé diabético.

A categorização dos motivos e a avaliação da qualidade das cartas de referenciação foram discutidas entre a autora e a contribuidora (elemento não investigador que participou na revisão da metodologia e tratamento de dados) e verificados três vezes por ambas para diminuir o viés de classificação.

O tratamento de dados consistiu na determinação de medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias, desvio-padrão, máximos e mínimos), através de suporte informático utilizando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*® versão 24.0 para o *Windows*® e o programa *Microsoft Excel*® 2016.

Tabela 1. Categorização dos motivos de referenciação dos Cuidados de Saúde Primários para a consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto

Categoria	Motivos considerados
Sem motivo claro	
Instabilidade metabólica	- Doentes com mau controlo metabólico apesar de instituídas modificações terapêuticas - Variabilidade das glicemias - Hemoglobina A1c aumentada (\geq a 8%) <i>a) Situações em que foi referida a necessidade de iniciar insulina por este motivo, foi utilizada esta categoria associada à categoria ‘Necessidade de iniciar insulinoterapia’.</i>
Complicações da diabetes <i>mellitus</i>	- Complicações da diabetes <i>mellitus</i> que causam dificuldade na abordagem do doente - Diminuição da função renal - Retinopatia diabética que cause dificuldade no tratamento ou monitorização da glicemia por défice da acuidade visual - Complicações de feridas em doentes com pé diabético isquémico ou neuropático - Efeitos secundários da terapêutica antidiabética (exceto hipoglicemia – incluída na categoria ‘Instabilidade metabólica’) <i>b) Situações em que foi referida a necessidade de iniciar insulina por este motivo, foi utilizada esta categoria associada à categoria ‘Necessidade de iniciar insulinoterapia’.</i>
Necessidade de iniciar insulinoterapia	- Necessidade de iniciar insulina por: - instabilidade metabólica – foi associada à categoria ‘Instabilidade metabólica’ - ver alínea a) - alteração da terapêutica por doença renal crónica – foi associada à categoria ‘Complicações da diabetes mellitus’ - alínea b) <i>c) Situações em que já iniciaram insulina e necessitam de ajuste do esquema, foi considerada apenas a categoria ‘Instabilidade metabólica’.</i> <i>d) Situações em que é referido que o doente recusa insulina, apesar de necessitarem de ajuste da terapêutica, foi considerada a categoria ‘Intensificar terapêutica educacional’.</i>
Reavaliação	- Doentes que previamente tiveram, pelo menos, uma observação (em consulta ou no internamento) de endocrinologia no Centro Hospitalar do Porto
Pedido do doente para segunda opinião	
Incapacidade de recursos	- Incapacidade de recursos humanos ou materiais nos Cuidados de Saúde Primários
Intensificar terapêutica educacional	- Para reforço de ensinamentos sobre medicação, alimentação ou monitorização de glicemia - Para encaminhamento para consulta de nutrição - Dificuldade do doente no tratamento ou monitorização das glicemias - Doentes que não aderem ao tratamento ou monitorização glicémica - Doentes em que é necessário ajuste de terapêutica, mas recusam insulina - Doentes em que foram tentadas várias estratégias, mas mantêm dificuldade no controlo metabólico
Outros motivos	- Por sugestão de outro especialista - Por alteração da área de residência - Para atestado para carta de condução - Para remarcação de primeira consulta após falta do doente - Existência de comorbilidades que dificultam a abordagem terapêutica

Tabela 2. Critérios para avaliação da qualidade da carta de referenciação dos Cuidados de Saúde Primários para os Cuidados de Saúde Secundários

Qualidade	Critérios
Boa	Presença de todos os critérios: - Idade† - Antecedentes pessoais e familiares - Tratamento que realiza habitualmente‡ - Dados suficientes sobre a patologia atual§, com resultados de exames complementares - Suspeita diagnóstica, diagnóstico diferencial ou motivo da referenciação
Aceitável	Presença de todos os critérios: - Motivo de referenciação claro - Dados sobre a patologia atual, mas não apresenta todos os referidos no ponto anterior
Má	Presença de, pelo menos, 1 critério: - Illegível¶ - Sem dados suficientes para a avaliação da patologia atual - Ausência de informação

† Não se aplica - a plataforma usada inclui automaticamente a idade dos doentes.

‡ Nome do fármaco, dose e posologia.

§ Tipo de diabetes *mellitus*, data do diagnóstico ou número de anos de doença, complicações, evolução e progressão no tratamento.

|| Hemoglobina A1c ou registo da monitorização de glicemias capilares que permita perceber o perfil glicémico do doente.

¶ Não se aplica – as referenciações são feitas na plataforma informática.

O trabalho foi submetido à Comissão Científica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e da Comissão de Ética do CHP.

Resultados

O serviço de endocrinologia do CHP recebeu, no ano de 2015, um total de 1143 utentes referenciados dos CSP.

Das 1143 referências, 190 são referentes a doentes com DM (16,6%), a maioria (141) com DM tipo 2, o que corresponde a 12,3% do total de referências, sendo que em 1,3% não foi possível determinar o tipo de DM. Das 141 referências, 6 foram dirigidas para a consulta externa do pé diabético, pelo que foram incluídas no estudo apenas 135 referências.

Referências por DM tipo 2

A média de idades das pessoas com DM tipo 2 referenciados foi de $65,3 \pm 11,1$ anos, com idade mínima de 28 anos e máxima de 92 anos (68,9% têm mais de 60 anos), sendo 60,0% do sexo feminino. A maioria dos doentes foi referenciada pelo ACeS Porto Ocidental (Fig. 1).

Das referências incluídas no estudo, 106 (78,5%) foram aceites para marcação de consulta externa de endocrinologia. O tempo de espera para esta consulta foi de $35,1 \pm 20,1$ dias (mínimo de 0 e máximo de 106 dias). Quanto aos motivos de recusa, 25 foram recusadas por informação insuficiente no motivo de referência, três por já ter sido marcada ou realizada consulta e uma pela situação clínica não justificar consulta hospitalar.

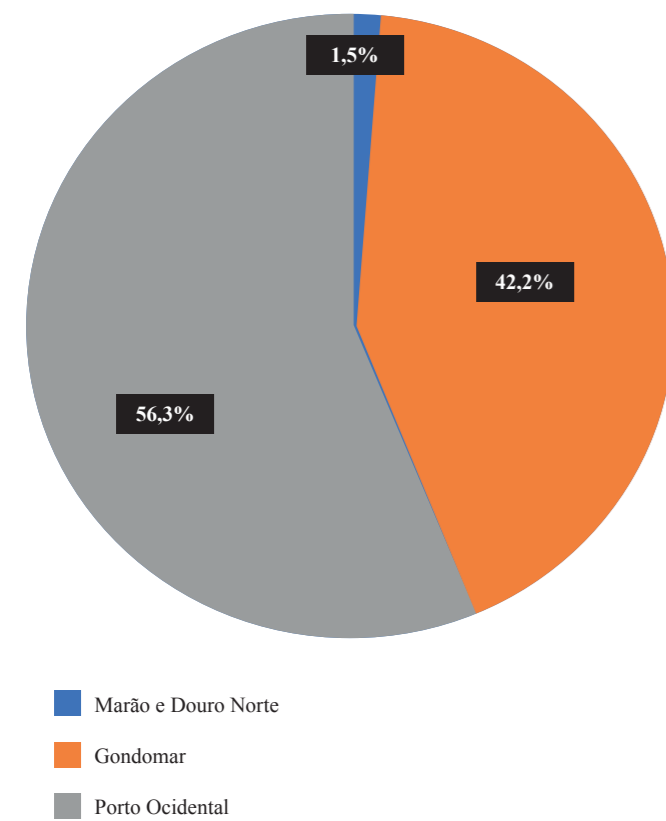


Figura 1. Origem das referências para a consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto em 2015, por Agrupamento de Centro de Saúde

Das 135 referências estudadas, 116 (85,9%) referem o valor da HbA1c, cuja média era de $9,7 \pm 1,5\%$, mínimo de 5,6 e máximo de 14,0%. Das 19 referências sem registo de HbA1c, 14 não apresentam este valor nem perfil glicémico, quatro apresentam perfil glicémico e um tem valor registado desatualizado (valor de novembro de 2012). Verificou-se que 71,1% dos doentes referenciados já realizava insulino terapia.

Motivos de referência por DM tipo 2

Identificaram-se 224 motivos de referência que correspondem a uma média de 1,6 motivos por referência. A instabilidade metabólica é o motivo mais frequentemente identificado (55,6%) (Tabela 3).

Em 47,4% das cartas de referência, foi identificado mais que um motivo (Tabela 4).

Qualidade das cartas de referência

Após a análise das cartas de referência, verificou-se que a maioria (93) tinha qualidade 'aceitável' (Fig. 2), 14 das quais não foram aceites para consulta de endocrinologia. Das 21 cartas com qualidade 'má', sete foram aceites e marcada consulta.

Discussão

As referências dos CSP para a consulta de endocrinologia do CHP por DM tipo 2 corresponderam a 12,3% do total de referências a esta especialidade em 2015. Após a categorização dos motivos e avaliação das 135 cartas, verificou-se que grande parte dos utentes é referenciada por instabilidade metabólica e que a carta tem uma qualidade 'aceitável'.

Dado este estudo ser exploratório e o contexto variar de país para país, não existem estudos na bibliografia que permitam a comparação metodológica e revelou-se difícil a comparação de resultados.

A categorização dos motivos de referência proposta no estudo de Javier Escalada,²⁵ utilizada como base para a metodologia adotada no presente estudo, apresentou-se insuficiente, uma vez que não estavam discriminadas as situações incluídas em cada uma das categorias. Por este motivo, a autora definiu os motivos

Tabela 3. Motivos identificados nas 135 referências por diabetes mellitus tipo 2 para a consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto em 2015

Motivos de referência	n (%)
Sem motivo claro	3 (1,4)
Instabilidade metabólica	119 (55,6)
Complicações da diabetes mellitus	20 (9,3)
Necessidade de iniciar insulino terapia	10 (4,7)
Reavaliação	17 (7,9)
Pedido do doente para segunda opinião	2 (0,9)
Incapacidade de recursos	1 (0,5)
Intensificar terapêutica educacional	31 (14,5)
Outros motivos†	11 (5,7)
Total	224 (100,0)

† 4 doentes referenciados por alteração da área de residência; 3 por sugestão de outro médico; 2 por comorbilidades que dificultam gestão terapêutica; 1 por ter faltado a primeira consulta agendada após internamento; e 1 para pedido de atestado para carta de condução.

Tabela 4. Motivos de referência identificados em cada carta de referência por diabetes mellitus tipo 2 para a consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto em 2015 (n = 135)

Motivos de referência	n (%)
Instabilidade metabólica	59 (43,7)
Instabilidade metabólica + Intensificar terapêutica educacional	19 (14,1)
Instabilidade metabólica + Complicações da diabetes mellitus	11 (8,1)
Instabilidade metabólica + Reavaliação	10 (7,4)
Outros motivos	6 (4,4)
Instabilidade metabólica + Reavaliação + Intensificar terapêutica educacional	5 (3,7)
Instabilidade metabólica + Necessidade de iniciar insulina + Intensificar terapêutica educacional	3 (2,2)
Sem motivo claro	3 (2,2)
Instabilidade metabólica + Outros motivos	3 (2,2)
Instabilidade metabólica + Necessidade de iniciar insulina	2 (1,5)
Instabilidade metabólica + Complicações da diabetes mellitus + Necessidade de iniciar insulina	2 (1,5)
Complicações da diabetes mellitus + Necessidade de insulina	2 (1,5)
Incapacidade de recursos	1 (0,7)
Pedido do doente para segunda opinião	1 (0,7)
Outras associações de critérios	7 (5,2)
Total	135 (100,0)

a considerar em cada uma das categorias (Tabela 1), de forma a objetivar a apreciação das referências e a salvaguardar a possibilidade da existência de vieses, assegurando a reprodutibilidade do estudo.

Relativamente aos motivos, a maioria das referências foi categorizada com mais do que um motivo. O caráter do estudo, retrospectivo e com realização da categorização *a posteriori*, dificultou a avaliação dos motivos de referência. De facto, nas referências estudadas, raramente é descrito, de forma clara, o motivo pelo qual foram feitas. A maioria descreve a situação clínica do doente, sendo quase sempre possível deduzir o motivo de referência, mas não de forma tão objetiva como seria desejável, uma vez que o descrito não permite perceber a evolução da doença, a presença de complicações ou comorbilidades, as opções de tratamento propostas ao doente e levadas a cabo ou se existiram várias tentativas de educação do doente para a gestão da sua própria doença. Por um lado, este dado aponta para a necessidade da criação de um sistema de categorização de motivos de referência, no sentido de melhor orientar o doente para a consulta hospitalar. Por outro, reforça a complexidade já conhecida da DM enquanto doença crónica sistémica, pelo que poderá sempre ser difícil associar apenas um motivo à referência destes doentes. Noutros estudos sobre referências na DM, os principais motivos apresentados são insuficiência renal grave,²¹ complicações ou dificuldade na insulino terapia²⁶ e reavaliação,²⁵ o que não se verificou neste estudo. Esta discrepância poderá ser justificada pelo facto de se tratarem de estudos realizados em contextos diferentes, o que implica diferenças na organização dos cuidados, dos recursos e das práticas. Além disso, como se trata de estudos prospetivos, a metodologia inclui a entrega prévia aos médicos de família de uma lista de critérios na qual deveriam selecionar apenas um motivo de referência, o que não aconteceu neste estudo.

A associação de mais que um motivo na mesma referência, não identificada nos estudos supracitados, permite verificar que

14,1% das referências tem como fundamento a instabilidade metabólica e a necessidade de intensificar a terapêutica educacional. Este facto sugere que poderá haver algum benefício em reforçar a educação terapêutica da diabetes, sobre alimentação, medicação, modo de administração (insulina) e monitorização e

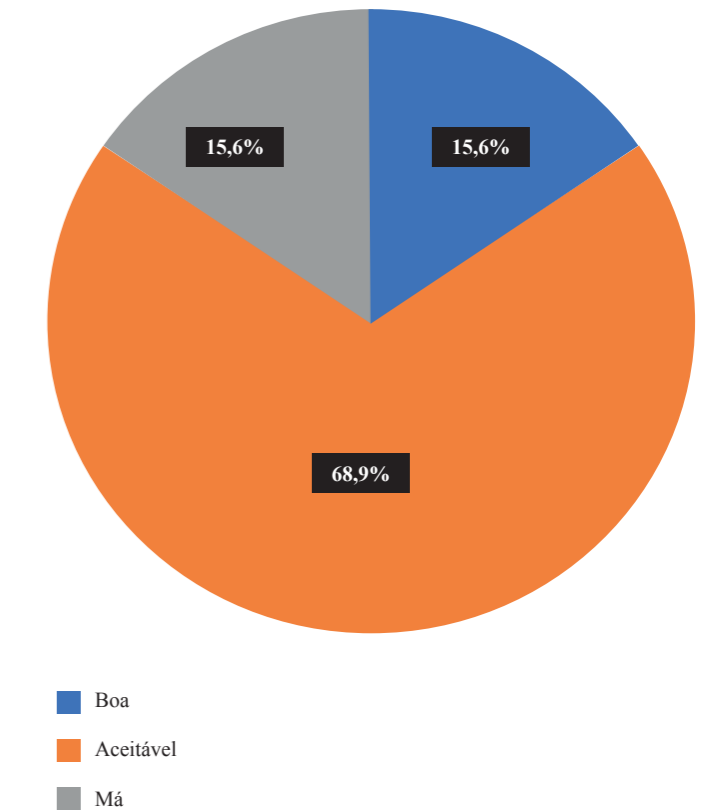


Figura 2. Qualidade das cartas de referência dos doentes com diabetes mellitus tipo 2 para a consulta de endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto em 2015

das glicemias, capazes de levar as pessoas com DM tipo 2 a aumentar o seu empoderamento com a doença, ao nível dos CSP. Ao mesmo tempo, é possível considerar algumas potenciais dificuldades dos médicos de família dos CSP, por falta de tempo, número escasso de enfermeiros e outros profissionais de saúde na equipa ao nível dos CSP. A má adesão à terapêutica e gestão de doentes a quem foram aplicadas várias estratégias terapêuticas sem melhoria do controlo metabólico implicam muitas vezes necessidade de um tempo acrescido de educação terapêutica e do seu reforço, o que pode ser limitado por iliteracia ou dificuldades cognitivas dos doentes. Além disto, a instabilidade metabólica ou presença de complicações da DM, que dificultam o controlo glicémico, traduzem muitas vezes a premência de iniciar insulino-terapia. No entanto, um aspeto a realçar nesta amostra, é a verificação de que mais de dois terços dos doentes já realizava insulino-terapia, havendo uma baixa percentagem de doentes referenciados para iniciar este tipo de tratamento, o que pode denotar capacidade e experiência suficientes dos CSP para iniciar esta terapêutica anti-diabética. Contudo, há doentes que, após iniciarem insulino-terapia, mantêm valores elevados de glicemia ou, após uma melhoria inicial da HbA1c, têm uma alteração do controlo metabólico sendo necessária a observação ao nível dos CSS para adequar a terapêutica ou iniciar esquemas de insulina mais complexos.

Quanto aos doentes referenciados por 'outros motivos', metade deles não deveria ter sido referenciada pelo médico de família, mas sim diretamente por outros clínicos, uma vez que o acesso à consulta de especialidade hospitalar pode ser realizado através da referência por outros hospitais do SNS ou por referência interna do próprio hospital.¹¹

Tal como no estudo de Fogelman,¹⁹ a média de HbA1c registada nas referências é maior que 9,0%, sendo superior ao referido noutros estudos europeus^{25,30} (25,30) e nos critérios de referência definidos no Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus Tipo 2.³¹ Este aspeto pode ser explicado pelo facto de os médicos de família procurarem gerir os doentes ao nível dos CSP¹⁹ para uma maior continuidade de cuidados e por terem adquirido mais experiência na gestão da terapêutica anti-diabética, referenciando quando consideram ter esgotado todos os recursos terapêuticos à sua disposição.

O último aspeto avaliado foi a qualidade das cartas de referência que, de uma forma global, é semelhante à apresentada noutros estudos de referência de doentes para os CSS,^{34,35} sendo maioritariamente de qualidade 'aceitável'. Através da avaliação da descrição, dos motivos e da qualidade de referência foi possível inferir que nem todas as referências de qualidade 'má' foram recusadas, uma vez que um terço destas teve marcação de consulta externa de endocrinologia. No entanto, apesar de terem um motivo válido para a referência e, por isso, esta ter sido aceite, a informação transmitida não é suficiente para caracterizar a situação clínica dos doentes em questão. Por outro lado, das referências de qualidade 'aceitável', segundo os critérios utilizados, 12 foram recusadas por informação insuficiente e 2 por já apresentarem consulta externa marcada. Em Portugal, a referência através do portal *Consulta a Tempo e Horas* inclui automaticamente os dados identificativos do doente e permite associar também automaticamente os antecedentes pessoais e re-

sultados dos exames complementares de diagnóstico já registados no processo clínico eletrónico do doente. Ao médico de família, ao referenciar um doente, é solicitada justificação ou motivo, podendo depois ser acrescentada mais informação considerada pertinente. Um aspeto que poderia simplificar este processo seria a possibilidade de adicionar automaticamente a medicação habitual do doente e de categorizar os motivos de referência a partir de uma lista de critérios pré-definidos, como foi realizado neste estudo.

Como não foram encontrados estudos semelhantes e os critérios presentes no Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus³¹ são demasiado abrangentes, considera-se que o estudo foi importante para descrever e identificar os motivos referidos pelos médicos de família que referenciam os seus doentes com DM tipo 2 às consultas dos Serviços de Endocrinologia a nível dos CSS.

São pontos fortes deste estudo o facto de ser um estudo exploratório sobre uma questão relevante e o de ter avaliado todas as referências efetuadas para a consulta externa de endocrinologia do CHP no período de um ano, obtendo-se uma população de 135 doentes.

Contudo, como foram avaliadas as referências apenas da área de influência do CHP, num período de tempo em que estas tinham que ser realizadas para hospitais pré-definidos, tal tornou-se uma limitação deste estudo. Este aspeto impossibilita a generalização dos resultados, uma vez que a gestão da consulta varia nos diferentes hospitais, mesmo a nível nacional. Por outro lado, o carácter retrospectivo do estudo dificultou a categorização dos motivos de referência avaliados, assim como a colheita de todos os dados relativos às variáveis em estudo. Outra limitação do estudo é o possível viés de classificação dos motivos de referência e da avaliação da qualidade das cartas, que foi minimizado pela verificação pela autora e contribuidora mais do que uma vez.

No futuro, a realização de um estudo prospetivo possibilitará ajustar e validar os critérios de categorização definidos pela autora. Além disso, permitirá estudar a adequação dos critérios à resposta da referência pelos CSS, idealmente, num estudo que envolva os dois níveis de cuidados, permitindo a otimização da rede de cuidados e, desta forma, prevenir quer o excesso quer a subutilização dos CSS.³⁰

Conclusão

Em suma, os critérios atualmente definidos para a referência de doentes com DM tipo 2 são pouco esclarecedores, pelo que o conjunto de motivos que leva os médicos de família a referenciar é grande e pouco objetivo. Desde a instabilidade metabólica, que inclui doentes com episódios de hipoglicemias frequentes, com ou sem complicações da DM, a doentes com HbA1c entre 6,0% e 14,0%. É importante clarificar as situações que devem ou não ser referenciadas para os CSS.

Este estudo permitiu identificar a grande variabilidade de situações referenciadas e, ao mesmo tempo, propor uma potencial ferramenta de categorização dos motivos de referência da DM tipo 2 para a consulta hospitalar, que poderá ser utilizada no futuro com o objetivo de uniformizar a referência destes doentes.

Agradecimentos

Ao Serviço de Informática de Gestão e ao Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto, em particular ao Dr. Jorge Dores, que possibilitaram a recolha de dados para a concretização do estudo.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

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

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

Confidencialidade dos Dados: A autora declara ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

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

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

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

Confidentiality of Data: The author declare that have followed the protocols of her work center on the publication of patient data.

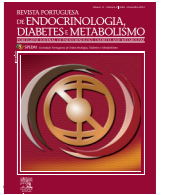
Referências

- World Health Organization. Declaration of Alma-Ata. International Conference on Primary Health Care [Internet]. World Health Organization. Alma-Ata, USSR; 1978. p. 3. [accessed 10 Nov 2017] Available from: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/113877/E93944.pdf
- World Health Organization. The World Health Report - Primary Health Care (Now More Than Ever). Geneva: World Health Organization; 2008.
- Starfield B. Is primary care essential? *Lancet*. 1994;344:1129-33.
- Kringos DS, Boerma WG, Hutchinson A, van der Zee J, Groenewegen PP. The breadth of primary care: a systematic literature review of its core dimensions. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:65. doi: 10.1186/1472-6963-10-65.
- Kringos D, Boerma W, Bourgueil Y, Cartier T, Dedeu T, Hasvold T, et al. The strength of primary care in Europe: an international comparative study. In: Kringos DS, editor. The strength of primary care in Europe. Utrecht: Utrecht University; 2012. p. 145-64.
- Wahlberg H, Valle PC, Malm S, Broderstad AR. Impact of referral templates on the quality of referrals from primary to secondary care: a cluster randomised trial. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:353. doi: 10.1186/s12913-015-1017-7.
- Akbari A, Mayhew A, Al-Alawi MA, Grimshaw J, Winkens R, Glidewell

E, et al. Interventions to improve outpatient referrals from primary care to secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD005471. doi: 10.1002/14651858.CD005471.pub2.

- Piterman L, Koritsas S. General practitioner-specialist referral process. *Intern Med J*. 2005;35:491-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00860.x
- Bowling A, Redfern J. The process of outpatient referral and care: The experiences and views of patients, their general practitioners, and specialists. *Br J Gen Pract*. 2000;50:116-20.
- Goodwin N, Dixon A, Poole T, Raleigh V. Improving the Quality of Care in General Practice [Internet]. London: The King's Fund; 2011. [accessed 10 Nov 2017] Available from: https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/improving-quality-of-care-general-practice-independent-inquiry-report-kings-fund-march-2011_0.pdf
- Ministério da Saúde. Portaria n.º 95/2013 [Internet]. Vol. 1.ª série, Diário da República. Lisboa; 2013. p. 1185-9. [accessed 10 Nov 2017] Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/259263/details/normal?q=Portaria+n.º+95%2F2013>
- Lee ACK, Blank L, Payne N, McShane M, Goyder E. Demand management: misguided solutions? *Br J Gen Pract*. 2013;63:e589-91. doi: 10.3399/bjgp13X670859.
- Federation ID. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8th ed. International Diabetes Federation, editor. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. [accessed 10 Nov 2017] Available from: www.diabetesatlas.org
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S12.
- Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. Saúde M da, editor. Norma da Direção Geral da Saúde. Lisboa: DGS; 2011. [accessed 10 Nov 2017] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022011-de-14012011.aspx>
- Powers A. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 2399-407.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números [Internet]. Vol. 11, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2014. 2014. [accessed 10 Nov 2017] Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-7-edicao.aspx>
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 [Internet]. Ministerio De Sanidad Y Consumo. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2008. [accessed 10 Nov 2017] Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf
- Fogelman Y, Karkabi K, Goldfracht M. Poor glycemic control as a reason for referral of diabetes patients to specialists in Israel. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;25:6:31204. doi: 10.3402/jchimp.v6.31204.
- Bajaj HS, Aronson R, Venn K, Ye C, Sharaan ME. The Need Associated with Diabetes Primary Care and the Impact of Referral to a Specialist-Centered Multidisciplinary Diabetes Program (the NADIR Study). *Can J Diabetes*. 2016;40:120-5. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.07.004.
- Gómez-Huelgas R, Artola-Menéndez S, Menéndez-Torre E. Analysis of the healthcare process of patients with type 2 diabetes mellitus and associated comorbidity treated in Spain's National Health System: A perspective of medical professionals. *IMAGINE study*. *Rev Clin Esp*. 2015;216:113-20. doi: 10.1016/j.rce.2015.11.009.
- Entidade Reguladora da Saúde. Cuidados de saúde a portadores de diabetes mellitus [Internet]. Porto: Entidade Reguladora da Saúde; 2011. [accessed 10 Nov 2017] Available from: http://www.ers.pt/atividades/estudos/DM_Relatorio_Final.pdf
- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Plan 2015. *Endocr Pract*. 2015;21 Suppl 1:1-87. doi: 10.4158/EP15672.GL.
- Ministerio de Sanidade Servicios Sociales e Igualdade. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid; 2012. [accessed 10 Nov 2017] Available from: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
- Javier Escalada F, Ezkurra P, Ferrer JC, Ortega C, Roldán C, Font B. Análisis sobre los motivos de derivación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre atención primaria y atención especializada. *Estudio Pathways*. *Av Diabetol*. 2013;29:60-7.
- Beaser R, Okeke E, Neighbours J, Brown J, Ronk K, Wolyniec W.

- Coordinated Primary and Specialty Care for Type 2 Diabetes Mellitus, Guidelines, and Systems: An Educational Needs Assessment. *Endocr Pract*. 2011;17:880–90. doi/abs/10.4158/EP10398.OR
27. Joslin Diabetes Center. Guideline for Specialty Consultation/Referral [Internet]. Boston; 2013. [accessed 10 Nov 2017] Available from: [https://www.joslin.org/docs/Referral_Guidelines_8_6_13\(1\).pdf](https://www.joslin.org/docs/Referral_Guidelines_8_6_13(1).pdf)
 28. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001.
 29. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2015. [accessed 10 Nov 2017] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
 30. Borgermans L, Goderis G, Van Den Broeke C, Verbeke G, Carbonez A, Ivanova A, et al. Interdisciplinary diabetes care teams operating on the interface between primary and specialty care are associated with improved outcomes of care: findings from the Leuven Diabetes Project. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:179. doi: 10.1186/1472-6963-9-179.
 31. Direção-Geral da Saúde. Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus tipo 2 [Internet]. Departamento da Qualidade na Saúde, editor. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2013. [accessed 10 Nov 2017] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/informacoes/informacao-n-0012013-de-19022013.aspx>
 32. Forga L, Astorga R, Albero R, Gaztambide S, Jociles J, Mato JA, et al. Criterios de derivación desde atención primaria a atención especializada del paciente diabético. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:46–7.
 33. Irazábal Olabarrieta L, Gutiérrez Ruiz B. ¿Funciona la comunicación entre los niveles primario y secundario? *Aten Primaria*. 1996;17:376–81.
 34. Rodríguez Alcalá FJ, Chacón Fuertes J, Esteban Tudela M, Valles Fernández N, López de Castro F, Sánchez Ramiro A. Motivos de interconsulta entre atención primaria y el segundo nivel. *Aten Primaria*. 2005;36:137–43.
 35. Rubio Arribas V, Rodríguez Ibáñez ML, Sampetro Martínez E, Victores Benavente C, Alechiguerra García A, Barrio Gamarra JL. Evaluación de la calidad de comunicación entre niveles asistenciales mediante el documento interconsulta. *Aten Primaria*. 2000;26:681–4.



Artigo Original

Diabetes *Mellitus* Tipo 2: Controlo Glicémico em Internamento num Serviço de Medicina Interna



Ana Cláudia Martins^a, Pedro Pires^b, Paula Bogalhos^a, Isabel Baptista^b, Júlio Almeida^b

^aServiço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

^bServiço de Medicina 1.2, Hospital São José, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-11-14

Online: 2018-12-18

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Glicemia

Hospitalização

Keywords:

Blood Glucose

Diabetes Mellitus, Type 2

Hospitalization

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma patologia frequente nas enfermarias de Medicina Interna, condicionando aumento da morbi-mortalidade, duração do internamento e custos. O objectivo foi a avaliação do controlo glicémico durante o internamento dos doentes com diagnóstico prévio de DM2, não insulino-tratados, internados num Serviço de Medicina Interna, entre 1 de Janeiro e 30 de Junho de 2015.

Métodos: Análise retrospectiva de dados disponíveis no processo clínico informático (SClínico®); estudo estatístico com Microsoft Excel® e SPSS®.

Resultados: 130 doentes, idade média 80,1 ± 10,7 anos, 54,6% mulheres, tempo de internamento médio 8,8 dias (mín. 1; máx. 22), HbA1c mediana 6,5%. Principais motivos de internamento: doenças do sistema circulatório (32,3%) e doenças respiratórias (32,3%). Em 2 casos o motivo do internamento foi descompensação diabética. Faleceram 13 doentes. Nas primeiras 72 horas de internamento, a terapêutica mais utilizada foi o esquema de insulina *sliding scale* (SSI) (62,3%); considerando a totalidade do internamento foram antidiabéticos orais associados a SSI (48,5%). Esquemas contemplando insulina basal foram utilizados em 3,1%. No internamento, as medianas da glicemia capilar (GC) média em jejum e da GC média foram, respectivamente, 150 e 171 mg/dL. Foram detectadas hipoglicemias em 3 doentes. Verificaram-se correlações estatisticamente significativas entre: GC média e infecção ($p < 0,05$); GC > 250 mg/dL e infecção ($p < 0,05$); GC > 250 mg/dL e duração do internamento ($p < 0,01$); hiperglicemia em jejum e mortalidade intra-hospitalar ($p < 0,05$).

Conclusão: Este estudo vem reforçar a importância do controlo glicémico em internamento e da necessidade de esquemas terapêuticos adaptados ao doente hospitalizado, devendo ser incentivada a utilização de insulino-terapia em detrimento dos antidiabéticos orais.

Control in a Medical Ward Type 2 Diabetes Mellitus: Glycaemic

A B S T R A C T

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common disease among medical ward patients and increases mortality, morbidity, length of stay and financial costs. The objectives of the study were glycaemic control assessment during a period of hospitalisation of patients with non-insulin treated T2DM in an Internal Medicine ward, between 1 January and 30 July 2015.

Methods: Retrospective analysis of data from patients' clinical files (SClínico®); the statistical analysis was accomplished with Microsoft Excel® and SPSS®.

Results: 130 patients, mean age 80.1 ± 10.7 years, 54.6% women, hospital length of stay 8.8 days (1 – 22), median HbA1c 6.5%. Major causes of hospitalisation: circulatory system diseases (32.3%) and respiratory diseases (32.3%). Two patients were admitted for poorly controlled diabetes. Thirteen

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ana.sousamartins7@gmail.com (Ana Cláudia Martins)

Rua da Beneficência 8

1069-166 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.AO170083>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

patients deceased. In the first 72 hours of hospitalisation, most patients were treated with sliding scale insulin (SSI) (62.3%); in the majority of the hospitalisation period most patients were treated with oral antihyperglycaemic agents in association with SSI (48.5%). Basal insulin was used in 3.1% of patients. In the mentioned period, the median capillary glucose (CG) was 171 mg/dL, and the median fasting CG was 150 mg/dL. Hypoglycaemia was identified in 3 patients. There were statistically significant correlations between: hyperglycaemia and infection ($p < 0.05$); hyperglycaemia > 250 mg/dL and length of stay ($p < 0.01$); fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality ($p < 0.05$). **Conclusion:** our study highlights the importance of glycaemic control in hospitalised patients and the need for patient-adapted therapeutic schemes. Insulin therapy should be encouraged.

Introdução

A hiperglicemia em doentes hospitalizados associa-se a um aumento da mortalidade, da morbilidade e do tempo de internamento, bem como dos custos económicos.¹⁻¹¹ Níveis elevados de glicemia levam a um maior risco de desidratação, hipotensão, disfunção renal e imunitária.¹¹⁻¹³ Estima-se que cerca de 40% dos doentes hospitalizados desenvolve hiperglicemia.³ A hiperglicemia e a hipoglicemia são marcadores de mau prognóstico, quer no doente crítico, quer no doente não crítico; torna-se, assim, crucial o controlo glicémico durante o internamento hospitalar, de forma a melhorar o prognóstico e diminuir o risco de complicações.

O controlo glicémico é muitas vezes desafiante e difícil de concretizar em contexto hospitalar. Nos serviços de Medicina Interna, em que predomina a população idosa com múltiplas comorbilidades, os desafios são acrescidos.¹¹ Em Portugal, a ocorrência de hiperglicemia em internamento no doente não crítico está pouco estudada e por vezes é ainda subvalorizada.⁴ Várias *guidelines* e recomendações têm vindo a ser desenvolvidas por comissões científicas internacionais e nacionais, com o objectivo de melhorar o controlo metabólico do doente hospitalizado, de acordo com a evidência científica disponível.

Em contexto hospitalar, a insulino terapia é o método mais eficaz e recomendado para o controlo glicémico na maioria dos doentes.^{1-4,14,16} A utilização de antidiabéticos orais em doentes internados tem limitações e, por este motivo, não é geralmente recomendada, excepto em casos específicos.^{1,2,4,6,14,16} Os esquemas de insulina rápida (SSI - *sliding scale insulin*), como único método de controlo da glicemia, são desencorajados, especialmente durante períodos prolongados.^{1,2,16}

Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo em doentes internados no Serviço de Medicina 1.2 do Hospital de São José, Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC), durante um período de seis meses (1 de Janeiro a 30 de Junho de 2015). Procedeu-se à análise de dados disponíveis no processo clínico informático (SCLínico®). Os diagnósticos foram obtidos pelo sistema de codificação *International Classification of Diseases 9* (ICD-9), utilizado no Serviço de Medicina. A consulta do processo clínico, incluindo as notas de alta, permitiu a recolha dos seguintes dados: idade, género, diagnósticos, tempo de internamento, terapêutica habitual, transfusão sanguínea recente, seguimento em consultas hospitalares, proveniência e destino pós-alta.

Os valores de glicemia capilar obtiveram-se pela análise dos registos de enfermagem; foram ainda consultados os registos de prescrição médica electrónica efectuada durante o período de internamento.

Através da consulta de resultados de análises de sangue efectuadas no CHLC, foram obtidos os valores de hemoglobina, HbA1c, creatinina e taxa de filtração glomerular (TFG) estimada.

Foram incluídos doentes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, não insulino tratados previamente ao internamento hospitalar; incluíram-se apenas os doentes internados a partir do Serviço de Urgência.

Foram critérios de exclusão: outros tipos de diabetes; diabetes tipo 2 inaugural; doentes insulino tratados em ambulatório; doentes transferidos de outros serviços de internamento ou internados a partir da Consulta Externa.

Em doentes com mais do que um internamento durante o período estipulado, foi considerado apenas o primeiro internamento.

Análise estatística

O estudo estatístico foi realizado com recurso aos programas Microsoft Excel® e SPSS®. Os dados são fornecidos como médias e desvios-padrão, ou como medianas e intervalos, de acordo com o apropriado.

Realizámos o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov para as variáveis quantitativas estudadas, que não apresentaram distribuição normal.

Para comparações estatísticas, foram utilizados os seguintes testes não paramétricos: o teste de Mann-Whitney na comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos independentes; o teste de Kruskal-Wallis na comparação de várias amostras independentes. Utilizámos o coeficiente de correlação de Spearman para análise das variáveis quantitativas e qualitativas. Foi considerado como estatisticamente significativo valor $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização geral

No período estudado houve, no total, 765 internamentos, dos quais 275 tinham diagnóstico de DM2. De acordo com os critérios de inclusão já enunciados, foram considerados 146 internamentos, correspondentes a 130 doentes. Foi estudado o primeiro internamento de cada doente.

As principais características da amostra estudada encontram-se descritas na Tabela 1.

Os doentes tinham idades compreendidas entre 38 e 98 anos, sendo a média de idades $80,1 \pm 10,7$ anos; 71 (54,6%) eram mulheres.

O tempo de internamento médio foi de $8,8 \pm 4,9$ dias (1-22).

Dezanove (14,6%) doentes estavam institucionalizados previamente ao internamento (em lar ou em unidade da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados).

O diagnóstico principal – que motivou o internamento – incluiu-se maioritariamente nos grupos das doenças do sistema circulatório ($n = 42$; 32,3%) e do sistema respiratório ($n = 42$; 32,3%) de acordo com a classificação ICD-9. Destacaram-se a pneumonia bacteriana ($n = 23$), a insuficiência cardíaca ($n = 18$), a traqueobronquite aguda ($n = 13$), a infecção do trato urinário ($n = 10$) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ($n = 8$).

As causas infecciosas foram motivo de internamento de 56

doentes (43,1%). As complicações agudas da diabetes foram responsáveis pelo internamento de dois doentes (1,5%), ambos com síndrome hiperglicémica hiperosmolar.

Relativamente a outras co-morbilidades, verificámos a ocorrência, na maioria dos doentes, de hipertensão arterial ($n = 114$; 87,7%) e dislipidemia ($n = 81$; 62,3%). Não apresentamos os resultados relativos à obesidade/excesso de peso e hábitos tabágicos por estes se encontrarem subestimados na amostra colhida (ausência de registos destes dados na maioria dos processos).

O índice de co-morbilidades de Charlson ajustado à idade foi, em média, $8,6 \pm 2,5$, variando entre 1 e 14.

Ocorreram 13 óbitos (10%), sendo os diagnósticos principais: infecção respiratória em 10 casos; doença cardíaca em dois (cardiopatía isquémica e hipertensiva com insuficiência cardíaca; enfarte agudo do miocárdio); e urossépsis em um doente. O tempo médio decorrido entre a admissão e o óbito foi de $9,2 \pm 7,7$ dias.

Diabetes – controlo prévio

Foi obtida a hemoglobina glicada (HbA1c) em 102 doentes (78,4%), considerando-se válidas 79 avaliações (9 foram excluídas por transfusão sanguínea recente, oito por anemia ferropénica, três por défice de ácido fólico, dois por défice de vitamina B12 e um por défice combinado de ferro e vitamina B12). Incluímos avaliações de HbA1c efectuadas durante o internamento ou nos três meses prévios. A HbA1c média foi de $6,9 \pm 1,4\%$ e a mediana $6,6\%$ (5,1-11,2%).

Avaliámos a prevalência de complicações crónicas associadas à diabetes (Tabela 1), destacando-se a doença renal crónica ($n = 65$; 50%), a cardiopatía isquémica ($n = 38$; 29,2%) e o acidente vascular cerebral isquémico ($n = 34$; 26,2%).

Relativamente à terapêutica antidiabética habitual, a maioria dos doentes estava medicada com um ou com dois antidiabéticos orais – 64 (49,2%) e 38 doentes (29,2%), respectivamente (Tabela 1). A metformina era o fármaco mais utilizado, sendo parte da medicação habitual de 80 doentes (61,5%).

Catorze doentes (10,8%) tinham seguimento prévio em consulta hospitalar de Diabetes.

Diabetes – controlo em internamento

Relativamente à terapêutica nas primeiras 72 horas de internamento (Fig. 1A), a maioria dos doentes (62,3%) foi medicada com esquema de insulina rápida de correção – *sliding scale insulin* (SSI); a segunda terapêutica mais prescrita foi a combinação de antidiabéticos orais (ADO) com SSI, em 38 doentes (29,2%). A um doente foi prescrito o esquema de insulina basal com SSI. Três doentes fizeram ADO apenas (2,3%) e 7 dieta (5,4%). O esquema de insulina basal-bólus não foi utilizado.

Considerando a maioria do período de internamento – correspondente a mais de 50% do tempo –, a terapêutica antidiabética prescrita consistiu, na maioria dos casos, na associação de ADO com SSI (48,5%) (Fig. 1B). A segunda terapêutica mais utilizada foi SSI apenas, em 47 doentes (36,2%). Nos restantes casos a terapêutica prescrita foi: ADO em 9 (6,9%); dieta em 7 (5,4%); insulina basal com ADO em 2 (1,5%); e insulina basal com SSI em 2 (1,5%). O esquema de insulina basal-bólus não foi utilizado.

Setenta e cinco doentes (57,7%) foram medicados com antidiabéticos orais durante o internamento. O ADO mais utilizado foi a metformina, em 55 casos (42,3%), quer isoladamente ($n = 35$), quer em associação ($n = 20$) (Tabela 2).

A terapêutica antidiabética recomendada para ambulatório após a alta foi diferente da terapêutica prévia em 47 doentes (36,2%) e manteve-se igual em 69 (53,1%). Em um doente não

Tabela 1. Caracterização geral dos doentes ($n = 130$)

Idade - anos	80,1 ± 10,7
Género feminino - n (%)	71 (54,6)
HbA1c* - %	6,9 ± 1,4
Duração internamento - dias	8,8 ± 4,9
Diagnóstico principal* - n (%)	
Doenças do sistema respiratório	42 (32,3)
Doenças do sistema circulatório	42 (32,3)
Doenças do sistema genito-urinário	12 (9,3)
Doenças hematológicas	8 (6,2)
Outros	26 (20,0)
Infeção nosocomial - n (%)	26 (20,0)
Corticoterapia sistémica** - n (%)	16 (12,3)
Índice Charlson ajustado à idade	8,6 ± 2,5
Óbitos - n (%)	13 (10,0)
Complicações crónicas DM e comorbilidades	
AVC isquémico prévio	34 (26,2)
Cardiopatía isquémica	38 (29,2)
Doença arterial periférica	9 (6,9)
Doença renal crónica	65 (50,0)
Neuropatia / pé diabético	4 (3,1)
Retinopatía diabética	9 (6,9)
Hipertensão arterial	114 (87,7)
Dislipidemia	81 (62,3)
DPOC	31 (23,8)
Neoplasia maligna	18 (13,8)
Doença hepática crónica	3 (2,3)
Terapêutica prévia (nº ADO)	
Monoterapia	64 (49,2)
Terapêutica dupla	38 (29,2)
Terapêutica tripla	11 (8,5)
Terapêutica quadrupla	2 (1,5)
Sem terapêutica farmacológica	14 (10,8)
Terapêutica não conhecida	1 (0,8)

hemoglobina glicada, obtida em 79 doentes

* diagnóstico principal de acordo com a classificação ICD-9

** corticoterapia sistémica efectuada durante o internamento

ADO: antidiabéticos orais; DM: diabetes *mellitus*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

obtivemos dados acerca da terapêutica após alta por motivo de transferência para outro serviço hospitalar; os restantes corresponderam aos óbitos.

Foram obtidos valores de glicemia capilar em jejum de 125 doentes (96,2%) e glicemias pré-prandiais de 128 doentes (98,5%). O valor médio de avaliações diárias de glicemia capilar para cada doente variou entre 1,2 e 3,5, sendo a mediana 2,6 avaliações diárias.

A média das glicemias capilares, para cada doente, variou entre 109,2 e 649 mg/dL (mediana: 171,4 mg/dL). Considerando a média das glicemias capilares avaliadas apenas em jejum, esta variou entre 94,8 e 293 mg/dL (mediana: 150,4 mg/dL). As médias de glicemia capilar obtidas estão representadas na Fig. 2 – A e B.

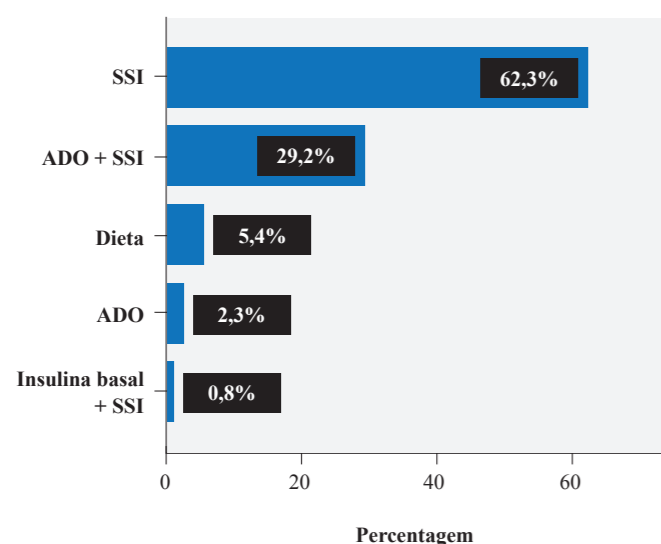
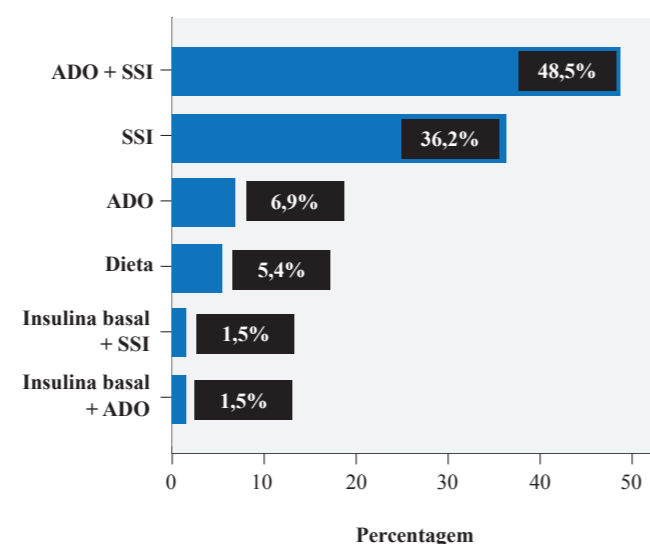
A Terapêutica primeiras 72h internamento (n = 130)

B Terapêutica na maioria do internamento (n = 130)


Figura 1. Terapêutica de controlo glicémico em internamento

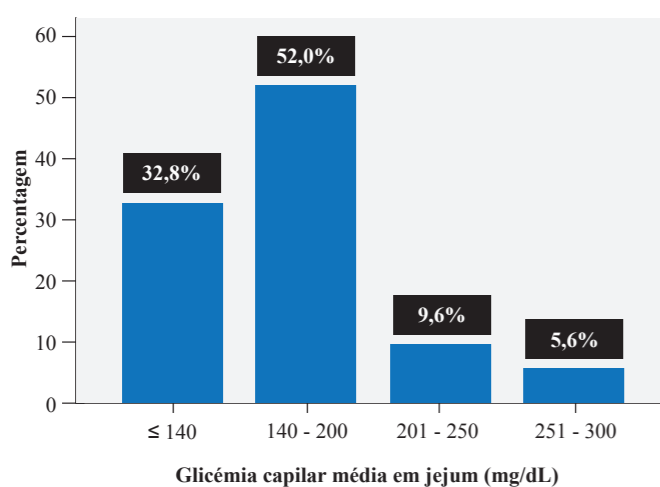
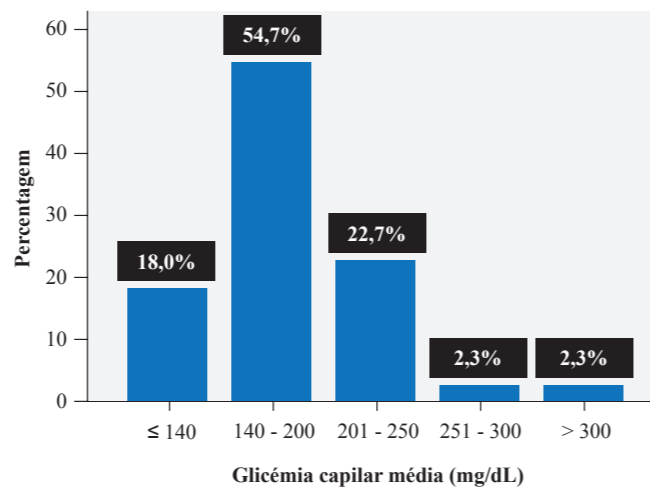
A Médias de glicémia capilar em jejum (n = 125)

B Médias de glicémia capilar (jejum e pré-prandiais) (n = 125)


Figura 2. Glicémia capilar média durante o internamento

Tabela 2. Antidiabéticos orais prescritos em internamento (n = 75)

Metformina	35 (46,7%)
Gliclazida	16 (21,3%)
Metformina + gliclazida	12 (16,0%)
Metformina + inibidor DPP4*	6 (8,0%)
Metformina + agonista GLP-1*	2 (2,7%)
Inibidor DPP4*	2 (2,7%)
Gliclazida + inibidor DPP4*	1 (1,3%)
Glibenclamida	1 (1,3%)

DDP4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1
* fármacos não disponíveis na farmácia hospitalar

Ocorreram episódios de hiperglicemia superiores a 180 mg/dL em 111 doentes (85,4%) e superiores a 250 mg/dL em 76 doentes (58,5%). Verificaram-se episódios de hipoglicemia inferiores a 70 mg/dL em três doentes (2,3%) e inferiores a 50 mg/dL em um doente (0,8%). Não houve registos de hipoglicemias sintomáticas.

Em relação à frequência de hiperglicemias que cada doente teve durante o respectivo período de internamento: em média, 67,9% das glicemias avaliadas foi superior a 140 mg/dL; 36,8% foi superior a 180 mg/dL; e 13,9% foi superior a 250 mg/dL.

Função renal, controlo glicémico e terapêutica antidiabética em internamento

Obtivemos valores estimados de taxa de filtração glomerular (TFGe) em todos os doentes, através da consulta de análises sanguíneas realizadas à admissão no serviço de internamento (cálculo pela fórmula MDRD). A maioria dos doentes apresentava TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m² (51,5%) e 13,1% inferior a 30 mL/min/1,73 m².

Os doentes estudados foram categorizados com base nos valores de TFG estimada à admissão no internamento (Tabela 3). Não houve diferença significativa na idade nem na duração do internamento dos doentes com diferentes valores de TFGe.

Em internamento, não houve diferença significativa nos valores de glicemia capilar média ou glicemia capilar média em jejum entre os grupos de doentes com diferentes TFGe.

Nas primeiras 72 horas de internamento, 46% dos doentes com TFGe superior ou igual a 60 mL/min/1,73 m² foi medicada com antidiabéticos orais, percentagem inferior nos grupos com TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m². No entanto, considerando a maioria do período de internamento, foram prescritos antidiabéticos orais a 48% dos doentes com TFGe à admissão entre 30 e 60 mL/min/1,73 m²; e a 47,1% aos doentes com TFGe inferior a 30 mL/min/1,73 m² (Tabela 3).

Dos doentes com TFGe à admissão entre 30 e 60 mL/min/1,73 m², 14 (28%) foram medicados com metformina durante o internamento, e 15 (30%) com gliclazida. Considerando os doentes com TFGe inferior a 30 mL/min/1,73 m², a 4 (23,5%) foi prescrita metformina e a 4 gliclazida.

Controlo glicémico, terapêutica e duração do internamento

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de glicemia capilar dos doentes sob diferentes terapêuticas de controlo glicémico durante o internamento. Não houve diferença estatisticamente significativa na percentagem de hipoglicemias entre os doentes com diferentes terapêuticas durante o internamento.

Houve uma *correlação estatisticamente significativa* entre a terapêutica com insulina basal na maioria do internamento e a duração do internamento ($p < 0,01$), sendo a insulino terapia basal mais prescrita em doentes com maior duração do internamento.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de glicemia capilar dos doentes com diferente número de dias de internamento. A ocorrência de hiperglicemias superiores a 250 mg/dL correlacionou-se, de forma positiva, com a duração do internamento ($p < 0,01$).

Constatarem-se, também, *correlações estatisticamente significativas* entre o seguimento prévio em consulta hospitalar de Diabetes e os seguintes parâmetros: HbA1c, glicemias capilares médias e duração do internamento. Os doentes seguidos nesta consulta tinham valores superiores de HbA1c (HbA1c média 7,9 ± 1,8%) comparativamente aos restantes (HbA1c média 6,7 ± 1,3%) ($p < 0,05$). A mediana dos valores de glicemia média e de glicemia média em jejum foi, respectivamente, 165,7 e 149,6 mg/dL no grupo de doentes sem seguimento em consulta hospitalar de Diabetes; e 206,6 e 191,8 mg/dL no grupo de doentes com seguimento nesta consulta ($p < 0,01$). A duração do internamento foi inferior para os doentes seguidos nesta consulta ($p < 0,05$).

Tabela 3. Características dos doentes de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

	TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² (n = 63)	TFGe ≥ 30 e < 60 mL/min/1,73 m ² (n = 50)	TFGe < 30 mL/min/1,73 m ² (n = 17)
Idade - anos	78,8 ± 12,1	80,6 ± 9,5	83,1 ± 8,1
Género feminino - n (%)	35 (55,6)	25 (50,0)	11 (64,7)
HbA1c - %	6,7 ± 1,3	7,1 ± 1,2	7,2 ± 2,0
Duração internamento - dias	9,0 ± 5,0	8,8 ± 4,9	8,1 ± 5,0
Infeção nosocomial - n (%)	12 (19,0)	11 (22,0)	3 (17,6)
Doença renal crónica** - n (%)	3 (4,8)	47 (94,0)	15 (88,2)
Índice Charlson	7,4 ± 2,6	9,7 ± 1,7	9,4 ± 2,3
Terapêutica prévia (n° ADO)	1,4 ± 1,0	1,5 ± 0,7	1,23 ± 0,7
Terapêutica primeiras 72 horas internamento - n (%)			
Antidiabéticos orais [§]	29 (46,0)	9 (18,0)	3 (17,6)
SSI [¶]	31 (49,2)	39 (78,0)	11 (64,7)
Insulina basal + SSI [¶]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)
Dieta	2 (3,2)	1 (2,0)	0 (0,0)
Nenhum	1 (1,6)	1 (2,0)	2 (11,8)
Terapêutica > 50% internamento - n (%)			
Antidiabéticos orais [§]	42 (66,7)	24 (48,0)	8 (47,1)
SSI [¶]	17 (27,0)	24 (48,0)	6 (35,3)
Insulina basal + SSI [¶]	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (5,9)
Dieta	2 (3,2)	2 (4,0)	1 (5,9)
Nenhum	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (5,9)
Glicémia capilar média em jejum - mg/dL	157,8 ± 46,7	162,1 ± 31,8	152,7 ± 40,1
Glicémia capilar média^{^^} - mg/dL	175,6 ± 44,6	178,7 ± 33,2	205,6 ± 125,0
Hiperglicémias > 250 mg/dL - n (%)	35 (55,6)	32 (64,0)	9 (52,9)
Hiperglicémias < 70 mg/dL - n (%)	2 (3,2)	1 (2,0)	0 (0,0)

** doentes com diagnóstico de doença renal crónica prévia ao internamento

[§] esquema terapêutico incluindo antidiabéticos orais, isoladamente ou em combinação com insulina basal ou com esquema de insulina *sliding scale*

[¶] SSI: esquema de insulina *sliding scale*

^{^^} glicémia capilar média: inclui glicémias em jejum e pré-prandiais

^{||} número de doentes com registo de ≥ 1 valor de glicémia capilar superior a 250 mg/dL

^{|||} número de doentes com registo de ≥ 1 valor de glicémia capilar inferior a 70 mg/dL

ADO: antidiabéticos orais; HbA1c: hemoglobina A1c

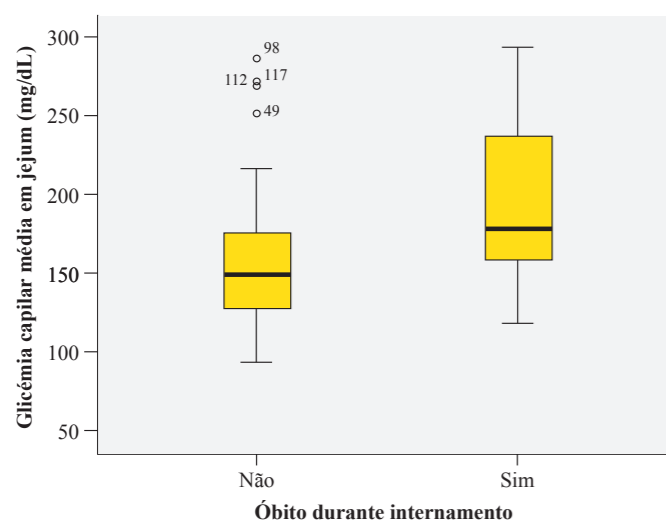


Figura 3. Glicemia capilar em jejum e mortalidade

Controlo glicémico, infeção e corticoterapia

Identificaram-se correlações estatisticamente significativas positivas entre glicemia média e infeção ($p < 0,05$), e entre percentagem de glicemias superiores a 250 mg/dL e infeção ($p < 0,05$).

Relativamente à infeção nosocomial e à corticoterapia, não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores médios de glicemia capilar nem na percentagem de hipo ou hiperglicemias.

Controlo glicémico e mortalidade intra-hospitalar

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de glicemia capilar em jejum dos doentes que faleceram e dos que não faleceram (Fig. 3). Esta diferença não se verificou quando se considerava a glicemia capilar média global (jejum e pré-prandiais) nem para a percentagem de hiperglicemias ou de hipoglicemias.

Identificou-se, igualmente, uma correlação estatisticamente significativa entre a glicemia capilar média em jejum e a mortalidade em internamento ($p < 0,05$), sendo as glicemias em jejum mais elevadas no grupo de doentes que faleceu.

Esta correlação manteve-se significativa quando controlada para a idade, para o índice Charlson e para a ocorrência de infeção.

Discussão

Este estudo reflecte as particularidades dos doentes internados num Serviço de Medicina Interna: uma população envelhecida, frágil, heterogénea e com múltiplas co-morbilidades.

A maioria dos doentes tinha, em geral, bom controlo glicémico previamente ao internamento (reflectido pelos valores de HbA1c) e os motivos de internamento raramente se relacionaram com descompensação diabética. Neste contexto, a elevada prevalência de várias complicações crónicas associadas à diabetes (nomeadamente, doença renal crónica e doença cardiovascular) poderá estar igualmente relacionada com um conjunto de factores de risco cardiovascular também muito prevalente nesta amostra e que inclui, entre outros, a hipertensão arterial e a dislipidémia. A retinopatia e a neuropatia diabéticas poderão estar subdiagnosticadas, dada a baixa prevalência encontrada na amostra estudada.

As doenças infecciosas são frequentes e importantes no doente com diabetes.^{10,13,17,18} Neste estudo, as doenças infecciosas, principalmente as respiratórias, constituíram um importante motivo de internamento e foram diagnóstico principal na maioria dos casos de óbito.

O controlo glicémico em internamento, avaliado pela glicemia capilar, considerou-se razoável tendo em conta as características da amostra estudada, embora tenha havido um número considerável de hiperglicemias superiores a 250 mg/dL.

Verificou-se uma elevada taxa de utilização de antidiabéticos orais, quer nas primeiras 72 horas de internamento, quer quando considerada a totalidade do internamento. Constatou-se, por outro lado, uma escassa utilização de insulino terapia basal, traduzindo, possivelmente, um receio na instituição de insulino terapia numa população vulnerável, em que a ocorrência de hipoglicemia poderá ter riscos acrescidos. Contudo, nesta população a hipoglicemia foi pouco prevalente.

É ainda de destacar a prescrição de antidiabéticos orais (nomeadamente, metformina e sulfonilureias) durante o período de internamento, a doentes com TFGe à admissão inferior a 60 mL/min/1,73 m². Poder-se-á especular que, no momento da prescrição dos ADO, já teria havido, pelo menos em parte dos doentes, melhoria da função renal; no entanto, esta opção terapêutica parece demonstrar um excesso de confiança relativamente ao perfil de segurança dos ADO, contrário ao conhecido pela evidência científica. O facto de os esquemas de insulina *sliding scale* serem um método de fraca eficácia no controlo glicémico, aliado à insegurança na instituição de insulina basal, são outros factores possivelmente motivadores da situação observada.

A terapêutica oral da diabetes *mellitus* comporta efeitos adversos que frequentemente contraindicam a sua utilização em internamento. O risco de acidose láctica associado à terapêutica com metformina é potenciado nos doentes internados com doença cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca), hipoperfusão, sépsis, insuficiência renal, doença pulmonar obstructiva crónica, na idade avançada e quando existe necessidade de utilização de contrastes radiológicos; já as sulfonilureias predis põem a hipoglicemia grave em doentes com alteração da ingesta alimentar, e podem ainda agravar a isquemia no enfarte agudo do miocárdio.⁴ Assim, torna-se essencial a sensibilização dos profissionais de saúde para as contraindicações dos ADO, em particular nos doentes com insuficiência renal, em que os efeitos adversos podem ser particularmente graves.

Os doentes medicados com insulina basal tiveram internamentos mais longos e valores de glicemia capilar média mais elevados, o que poderá relacionar-se, por um lado, com um pior controlo glicémico decorrente de doença aguda ou grave; e por outro lado, com a instituição de insulino terapia basal quase exclusivamente nos doentes com valores de glicemia capilar muito elevados.

Como expectável, verificou-se um perfil glicémico mais elevado nos doentes com patologia infecciosa.

Os doentes seguidos em consulta hospitalar de diabetes tiveram valores de HbA1c e de glicemia capilar média em internamento superiores aos restantes, factores concordantes com o seguimento neste tipo de consulta e que são muitas vezes motivos de referência para a mesma.

Vários estudos têm mostrado um aumento da mortalidade intra-hospitalar associado à hiperglicemia à admissão e à hiperglicemia em jejum à admissão, em doentes diabéticos e não diabéticos, internados por doença aguda.¹⁹⁻²¹ Tem sido, também, identificado um aumento do risco de mortalidade (quer intra-hospitalar, quer

a longo prazo) para valores de glicemia em jejum elevados em doentes com e sem diagnóstico prévio de diabetes, internados por síndrome coronário agudo.²²⁻²⁵ Neste estudo, a correlação encontrada entre glicemia média em jejum e mortalidade durante o internamento poderá reflectir a importância deste parâmetro como factor de prognóstico.

Os resultados obtidos neste estudo, em particular, referentes às opções de terapêutica farmacológica da diabetes durante o internamento, vão de encontro aos observados previamente, num outro hospital do país, em que a terapêutica anti-hiperglicémica mais utilizada foi a insulina *sliding scale* em exclusivo, verificando-se ainda uma elevada prescrição de antidiabéticos orais.²⁶ Estes dados dão a conhecer uma realidade que, provavelmente, se estende a outros hospitais em Portugal. Deverão, assim, ser desenvolvidas estratégias a nível nacional que promovam a disseminação de informação relativa à abordagem da diabetes em internamento, o que pode passar por uma maior intervenção do Endocrinologista ou Diabetologista nos serviços de internamento hospitalar.

Em conclusão, torna-se urgente e cada vez mais necessário um novo “olhar” para a população de doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 internada nos Serviços de Medicina Interna, nomeadamente, no que respeita ao controlo glicémico durante o período de internamento. Muitos aspectos da doença, incluindo as manifestações clínicas, as doses e efeitos adversos das terapêuticas, e a ingestão alimentar, são diferentes no doente idoso hospitalizado e requerem uma atitude individualizada.¹¹ Medidas como a maior vigilância da glicemia capilar, a atenção aos sinais – ainda que subtis – de hipoglicemia, a evicção de terapêuticas com elevado risco de hipoglicemia e com efeitos adversos importantes, a instituição de uma terapêutica nutricional adequada e a utilização da insulino terapia de forma flexível e adaptada a cada doente são possíveis estratégias para uma melhor abordagem destes doentes.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and

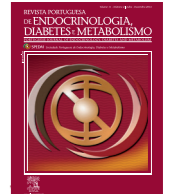
with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

Referências

- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract.* 2015;21 (Suppl 1): :1-87. doi: 10.4158/EP15672.GL.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:353-69. doi: 10.4158/EP09102.RA.
- Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154:260-7. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00007.
- Godinho C, Jordão A, Dias A, Lopes A, Duarte A, Carvalho D, et al. Recomendações conjuntas da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD)/ Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) sobre a Abordagem e Tratamento da Hiperglicémia em Internamento (Não crítico). Lisboa: SPD,SPMI; 2016.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;3078-86.
- Magaji V, Johnston JM. Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. *Clin Diabetes.* 2011; 29:3-9.
- Akhtar ST, Mahmood K, Naqvi IH, Vaswani AS. Inpatient management of type 2 Diabetes Mellitus: Does choice of insulin regimen really matter? *Pak J Med Sci.* 2014; 30:895-8.
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37:1-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7.
- Muhamed M, Boaz M, Wainstein J, Leibovitz E. Association between glucose control during admission and in-hospital prognosis among diabetes patients admitted to internal medicine departments. *Atherosclerosis.* 2014; 233: 328-9. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.063
- Leal CL Pisi PC, Figueiredo AB, Almeida SC, Moriguti JC. Manejo da hiperglicemia no paciente hospitalizado não crítico. *Medicina.* 2010; 43: 134-42.
- Umpierrez GE. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. 6th ed. Chicago: American Diabetes Association; 2014.
- Jameson J, De Groot L. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Amsterdam; Elsevier; 2015.
- Silva Nunes J, et al. (2011) Diabetes: uma abordagem global. 2ª ed. Euromédica.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97:16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35:2650-64. doi: 10.2337/dc12-1801.
- Asudani D, Calles-Escandon J. Inpatient hyperglycemia: slide through the scale but cover the bases first. *J Hosp Med.* 2007; 2(Suppl 1):23-32
- Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21: 617-38.
- Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:148-58. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.

19. Iglesias P, Polini A, Muñoz A, Dardano A, Prado F, Castiglioni M, et al. Fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality in elderly population. *Int J Clin Pract.* 2011;65:308-13. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02514.x.
20. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;87:978-82.
21. Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia* 2008; 51:952-5.
22. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:1013-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.053.
23. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, Kapeliovich M, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction – a prospective study. *Circulation* 2005; 111:754-60.
24. Liang H, Guo YC, Chen LM, Li M, Han WZ, Zhang X, et al. Relationship between fasting glucose levels and in-hospital mortality in Chinese patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:156. doi: 10.1186/s12872-016-0331-2.
25. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes – The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2009;169:402-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.572.
26. Maia Silva A, Freitas C, Dores J, Borges F. Prevalência da diabetes mellitus no internamento de um hospital central. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014; 9:21-4.



Artigo Original

Doseamento dos Anticorpos Anti-Tiroglobulina, um Problema de Método?



Deolinda Madureira^a, Susana Prazeres^{#,b}, Ana Paula Font^b, Ricardo Capitão^{#,c}, Conceição Godinho^d, Frederico Silveira^e, Graça Belo^f, Isaura Rodrigues^d, João Faro Viana^f

Ambos os autores contribuíram de forma equivalente para a produção do presente trabalho.

^a Grupo de Estudos de Laboratório / Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Lisboa, Portugal.

^b Laboratório de Endocrinologia, Serviço de Patologia Clínica / Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Lisboa, Portugal.

^c Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal.

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

^e Serviço de Patologia Clínica / Centro Hospitalar do Baixo Vouga EPE, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, Portugal.

^f Serviço de Patologia Clínica / Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-06-22

Accepted/Aceite: 2018-07-13

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Autoantibodies/blood
Clinical Laboratory Techniques
Immunoassay
Thyroglobulin/blood
Thyroid Neoplasms

Keywords:

Diabetes Mellitus/epidemiology
Guinea-Bissau/epidemiology
Obesity
Prevalence

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-mail: ge.laboratorio@gmail.com (Deolinda Madureira)

Grupo de Estudos de Laboratório / Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Pedro Monjardino 8, 1600-001 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: A presença de anticorpos anti-tiroglobulina pode induzir resultados falsamente baixos no doseamento da tiroglobulina, o que interfere no *follow-up* de doentes com carcinoma diferenciado da tiróide. Os vários métodos/equipamentos disponíveis no mercado para o doseamento de anticorpos anti-tiroglobulina, apresentam diferentes características e uma grande variabilidade de resultados. O objectivo foi avaliar a variabilidade qualitativa dos resultados de anticorpos anti-tiroglobulina (positivo/negativo), obtidos por cinco equipamentos de imunoensaio utilizados nos laboratórios hospitalares do Serviço Nacional de Saúde.

Métodos: Estudo retrospectivo, transversal, de Fevereiro a Março de 2016. Foram seleccionadas amostras de soro de doentes seguidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, com anticorpos anti-tiroglobulina negativo pelo método em uso (Unicap) e constituídos três grupos: (A) doentes com carcinoma diferenciado da tiróide, tireoidectomia total, tiroglobulina < 0,2 ng/mL; (B) doentes sem carcinoma diferenciado da tiróide e anticorpos anti-tiroperoxidase positivos; (C) indivíduos sem carcinoma diferenciado da tiróide e anticorpos anti-tiroperoxidase negativos. Os anticorpos anti-tiroglobulina foram doseados nos equipamentos Architect[®], Immulite[®], Cobas[®] e Advia[®] e classificados com base no *cut-off* de cada fabricante.

Resultados: Foram analisadas 141 amostras. Obteve-se concordância de resultados de anticorpos anti-tiroglobulina negativos em 86 amostras (61%). O número de resultados anticorpos anti-tiroglobulina positivos, obtidos pelos diferentes equipamentos, mostrou diferenças estatisticamente significativas em todos os grupos, mais relevantes no Grupo B.

Discussão: A identificação dos anticorpos anti-tiroglobulina depende do equipamento utilizado, o que pode influenciar a estratégia de acompanhamento de pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide e reforça a necessidade de utilizar o mesmo método de doseamento durante todo o período de seguimento.

Measurement of Anti-Thyroglobulin Antibodies, a Matter of Method?

A B S T R A C T

Introduction: The presence of anti-thyroglobulin antibodies (ATG) can induce falsely lower thyroglobulin (TG) values, which interferes in patient's follow-up with differentiated thyroid

carcinoma (DTC). There are a few available methods/equipment for ATG measurement with different characteristics and great variability of results.

The objective was to evaluate the qualitative variability of ATG results (positive/negative) obtained by five different immunoassays, used in Portugal.

Methods: A cross-sectional retrospective study was conducted in February-March of 2016. Patients followed at Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, with negative ATG by Unicap, were selected and 3 groups constituted: (A) patients with DTC, total thyroidectomy, TG < 0.2 ng/mL; (B) patients without DTC and positive anti-thyroidperoxidase antibodies (TPO); (C) individuals without DTC and negative TPO. ATGs were measured by Architect®, Immulite®, Cobas® and Advia® and classified based on the cut-off of each manufacturer.

Results: A total of 141 samples were analyzed. ATG were negative by all methods in 86 (61%) samples. The number of positive results, obtained by the different equipment, showed statistically significant differences between all groups, which were more relevant in Group B.

Discussion: ATG results are equipment dependent and consequently can influence the follow-up strategy of patients with DTC. This work reinforces the need of using the same method during patients follow-up.

Introdução

A tiroglobulina (TG) é uma glicoproteína que actua como substrato para a síntese de tiroxina e triiodotironina e como reservatório de iodo.¹ Atendendo ao facto de ser produzida especificamente nas células foliculares da glândula tiroideia, a presença/aumento de TG nos doentes com carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) submetidos a tiroidectomia total e radioablação com ¹³¹I tem sido associada a persistência de doença. Assim, a TG tem um papel fundamental como marcador tumoral no seguimento dos doentes com CDT.²⁻⁴

Contudo, a valorização do doseamento da TG depende da presença de anticorpos anti-tiroglobulina (ATG) em circulação. Estes anticorpos são frequentes nos portadores de doenças auto-imunes da tiróide, como a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves. No entanto, podem estar presentes em doentes com CDT (em aproximadamente 25%) e também em indivíduos normais (em cerca de 10%).⁵ A presença de ATG pode induzir resultados falsamente baixos de TG, condicionando a sua utilidade no *follow-up* destes doentes.^{6,7} Actualmente, tem sido proposto que, nos doentes com CDT e ATG positivos, seja avaliado o título de ATG ao longo do tempo, desde que utilizando o mesmo equipamento.^{8,9} Nos doentes com CDT, o aumento do título de ATG ou o seu aparecimento *de novo* está associado a maior risco de recorrência de doença.¹⁰ Segundo a American Thyroid Association estes doentes devem ser prontamente investigados e ponderadas terapêuticas adicionais.¹¹ Os doentes em que se verifique uma diminuição ou estabilização do título dos ATG ao longo do tempo são, na maioria dos casos, classificados como livres de doença aos 10 anos de seguimento. No entanto, 20% destes doentes pode desenvolver recidiva funcional, estrutural ou bioquímica, devendo ser observados de forma contínua do ponto de vista clínico, imagiológico e bioquímico.¹¹

É de ter em consideração que os vários métodos/equipamentos disponíveis para o doseamento de ATG, apresentam diferentes características e uma grande variabilidade de resultados.⁸

O objectivo do presente estudo é avaliar a variabilidade qualitativa dos resultados de ATG (positivo/negativo), obtidos em cinco equipamentos de imunoensaio utilizados nos laboratórios hospitalares do Serviço Nacional de Saúde.

Material e Métodos

Através de um estudo retrospectivo, foi seleccionada uma amostra de conveniência de soros de doentes seguidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG),

com ATG negativos, quando doseados pelo equipamento utilizado neste centro (Unicap 100, Thermofisher, imunofluorescência).

A opção de estudar esta população (ATG negativo) teve por base a avaliação dos relatórios de Controlo de Qualidade Externo deste analito. É neste grupo que se observa uma maior disparidade na avaliação qualitativa dos resultados, pelos diferentes métodos/equipamentos.

Após consulta dos respectivos processos clínicos, as amostras foram divididas em dois grupos: doentes com CDT e doentes com tiroidite linfocítica. Para efeitos deste estudo, a tiroidite linfocítica foi caracterizada por títulos detectáveis de anticorpos anti-tiroperoxidase (TPO). De notar que no grupo dos doentes com CDT não foi excluída a presença de TPO.

Foi, também, constituído um grupo controlo, com indivíduos saudáveis, sem doença tiroideia.

Os grupos foram assim definidos:

Grupo (A) – Grupo CDT - Doentes com CDT, submetidos a tiroidectomia total e com TG < 0,2 ng/mL;

Grupo (B) – Grupo tiroidite linfocítica - Doentes sem CDT e TPO positivo;

Grupo (C) – Grupo controlo - Indivíduos sem CDT e TPO negativo.

A tiroglobulina e o TPO foram doseados pelos métodos em uso no IPOLFG: TG – Immulite 2000, Siemens, quimioluminescência; TPO – Unicap 100, Thermofisher, imunofluorescência.

Todas as amostras foram, posteriormente, processadas nos equipamentos Architect®, Immulite®, Cobas® e Advia®, para doseamento do ATG (Tabela 1).

A avaliação qualitativa dos resultados de ATG foi efetuada em função do *cut-off* fornecido por cada fabricante.

Foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21.0 para análise descritiva dos dados e para comparação das variáveis categoriais (teste Q-Cochran). Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,01$.

Resultados

Foram analisadas 141 amostras: 15 (11%) indivíduos do sexo masculino e 126 (89%) do sexo feminino. A média de idades foi de $50,8 \pm 16,4$ anos (Tabela 2).

Obteve-se concordância de resultados de ATG negativos em 86 amostras (61%): Grupo A, 65/88 (74%); Grupo B, 2/28 (7%); Grupo C, 19/25 (76%). As restantes 55 amostras não foram classificadas de modo consistente pelos vários equipamentos: 35 foram classificadas como positivas unicamente por um método/

Tabela 1. Características dos imunoensaios utilizados no doseamento de ATG

Equipamento ¹	Método	Antigénio (TG)	Anticorpo	Intervalo de medição (UI/mL)	Cut-off ² (UI/mL)	Padrão (WHO)
Unicap 100®	Sandwich	Humana	Ac monoclonal de rato anti-IgG humana	280 - 28000	280	65/93
Architect®	Sandwich	Humana	Ac monoclonal de rato anti-IgG humana	3 - 1000	4,11	65/93
Immulite 2000®	Sandwich	Humana altamente purificada	Ac monoclonal de rato anti-IgG humana	20 - 3000	40	65/93
Cobas®	Competitivo	Humana	Ac monoclonal anti-TG humana	10 - 4000	115	65/93
Advia®	Competitivo	Humana	Ac policlonal anti-TG humana	15 - 500	60	65/93

¹ Unicap 100 (Thermofisher) – Imunofluorescência; Architect (Abbott), Immulite 2000 (Siemens), Advia Centaur XP (Siemens) – Quimioluminescência; Cobas (Roche) – Electroquimioluminescência

² Cut-off – Concentração abaixo da qual o resultado é considerado negativo; Calculado com base em estudos populacionais utilizando indivíduos saudáveis; Fornecido pelo fabricante

Tabela 2. Distribuição das amostras por grupos

Grupo	n	Sexo M/F	Idade em anos Média (máx. - min.)
(A) CDT+/TG < 0,2 ng/mL	88	10/78	55 (86 - 19)
(B) CDT-/TPO+	28	4/24	48 (92 - 0,5)
(C) CDT-/TPO-	25	1/24	39 (60 - 0,1)

equipamento (Architect®) e 20 por dois ou mais métodos (Tabelas 3 e 4).

O número de resultados ATG positivos, obtidos pelos diferentes equipamentos, mostra diferenças estatisticamente significativas em todos os grupos, sendo mais relevante no Grupo B (Tabela 3).

Identificou-se um doente no Grupo A (A18) e outro do Grupo B (B1) com resultado de ATG negativo pelo Unicap® mas positivos em todos os outros equipamentos (Tabela 4).

Os doentes do Grupo A foram analisados de acordo com os seguintes parâmetros: tempo decorrido desde a tiroidectomia total e realização de terapêutica com iodo radioactivo (Tabela 5).

Discussão

Os resultados de ATG, nos três grupos, apresentam diferenças estatisticamente significativas, quando doseados pelos diversos equipamentos. Estas diferenças não são explicáveis pelo tipo de método (*sandwich*/competição) nem por diferenças na padronização, pois todos são calibrados contra a mesma preparação internacional de referência (WHO 65/93). No entanto, importa referir que os fabricantes não usam directamente o padrão internacional de referência, mas sim um padrão secundário calibrado em relação a este. A concordância desta calibração é problemática dado os polimorfismos da molécula de Tg e, por maioria de razão, dos

respectivos anticorpos.¹²

Salienta-se que a informação sobre a molécula de TG utilizada nos diferentes ensaios é escassa, desconhecendo-se se ela provém de tiróides de indivíduos com ou sem patologia tiroideia, o que condiciona as suas características imunológicas e consequentemente a ligação [TG-ATG] *in vitro*.¹³

A baixa concordância de resultados (7%) verificada no Grupo B, distinta da obtida nos Grupos A e C (74% e 76%, respectivamente), pode estar relacionada com um maior polimorfismo dos ATG neste grupo. Indivíduos sem doença auto-imune produzem anticorpos policlonais, em baixas concentrações, enquanto que na doença auto-imune é produzida uma mistura de anticorpos monoclonais, em altas concentrações. Estes anticorpos são reconhecidos por epítomos diferentes da molécula de TG do ensaio.^{14,15} É também de salientar que os anticorpos produzidos no decurso da doença auto-imune possuem um padrão de reconhecimento dos epítomos da TG dependente do grau de disfunção tiroideia.¹⁶

Os doentes do Grupo A com tempo de remissão ≥ 5 anos, apresentam maior evidência de concordância de resultados negativos entre os vários métodos/equipamentos. Uma possível justificação pode estar relacionada com a diminuição do título de ATG ao longo do seguimento.^{10,17,18}

Quanto à influência da radioablação com ¹³¹I, não é possível tirar conclusões devido ao reduzido número de doentes que não foi submetido aquele tratamento.

Tabela 3. Número de amostras ATG positivo, distribuídas por grupo e equipamento

Grupo	n	Unicap ¹	Architect	Immulite	Cobas	Advia	χ^2
(A) CDT+/TG < 0,2ng/mL	88	0	23 (26%)	1 (1%)	3 (3%)	6 (7%)	70,0 ²
(B) CDT-/TPO+	28	0	26 (93%)	2 (7%)	8 (29%)	11 (39%)	67,2 ²
(C) CDT-/TPO-	25	0	6 (24%)	0	1 (4%)	2 (8%)	17,7 ²
Total	141	0	55 (39%)	3 (2%)	12 (9%)	19 (14%)	152,7 ²

¹ de acordo com o critério de seleção definido em Material e Métodos, todas as amostras doseadas pelo Unicap são ATG negativas.

² $p < 0,01$

Tabela 4. Amostras com ATG positivo em, pelo menos, um dos equipamentos

Amostra	Grupo A CDT+/TG < 0,2 ng/mL																							Grupo B CDT-/TPO+																							Grupo C CDT-/TPO-							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A18	A19	A20	A21	A22	A23	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20	B21	B22	B23	B24	B25	B26	C1	C2	C3	C4	C5
Unicap 100®																																																						
Architect®																																																						
Immulite 2000®																																																						
Cobas®																																																						
Advia®																																																						

Tabela 5. Número de amostras ATG positivo nos doentes do Grupo A

	n	Unicap®	Architect®	Immulite®	Cobas®	Advia®
Cirurgia < 5a	59	0	17 (29%)	1 (2%)	3 (5%)	6 (10%)
Cirurgia ≥ 5a	29	0	6 (21%)	0	0	0
¹³¹ I (-)*	10	0	3 (30%)	0	0	1 (10%)
¹³¹ I (+)*	78	0	20 (26%)	1 (1%)	3 (4%)	5 (6%)

* Terapêutica com iodo radioactivo: (-) não realizou; (+) realizou

De referir, ainda, que um dos factores de erro na avaliação qualitativa dos resultados de ATG é a determinação do valor de *cut-off* efectuada por cada fabricante. A população de referência usada para o seu cálculo deve obedecer a critérios bem definidos, situação que na prática não se verifica.¹⁹

Os dois doentes identificados com ATG negativo, apenas pelo equipamento Unicap®, podem ser explicados pelo facto de apresentarem uma concentração muito próxima do valor de *cut-off* deste fabricante (doente A18 - 257 UI/mL; doente B1- 264 UI/mL).

A elevada variabilidade inter-métodos observada neste trabalho, evidencia a impossibilidade de interconversão de resultados de ATG, tal como descrito por outros autores.²⁰⁻²²

Em conclusão, a discrepância dos resultados obtidos pelos diferentes métodos/equipamentos tem implicações importantes do ponto de vista clínico, especialmente no seguimento dos doentes com CDT, reforçando a necessidade de utilização do mesmo método de doseamento durante o período de *follow-up*.

Responsabilidades Éticas

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

Fontes de Financiamento: No doseamento das amostras, foram utilizados apoios financeiros das seguintes entidades: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Siemens e Thermofisher. Os autores declaram que não recorreram a outros apoios na realização do presente estudo.

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

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

Ethical Disclosures

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

Funding Sources: In the assay of the samples, financial support was used from the following entities: Portuguese Society of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Siemens and Thermofisher. The authors declare that they did not obtain other support in the accomplishment of the present study.

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

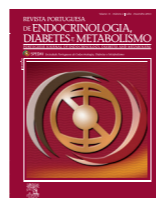
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Referências

1. Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. World J Biol Chem. 2017; 8:81-5. doi: 10.4331/wjbc.v8.i1.81.
2. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1433-41. doi: 10.1210/jc.2002-021702.
3. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:223-33. doi: 10.1038/ncpendmet0757.
4. Melmed S, Polonsky KS, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
5. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:1121-7.
6. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3615-27. doi: 10.1210/jc.2011-1740.
7. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on

detection of serum thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2380-7.

8. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4589-99. doi: 10.1210/jc.2014-1203.
9. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid. 2013;23:1211-25. doi: 10.1089/thy.2012.0606.
10. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin negative patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4683-9.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
12. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27: 701-12. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.003.
13. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: comparison of different assays and evaluation of causes of discrepancies. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3974-82. doi: 10.1210/jc.2012-2406.
14. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. Eur Thyroid J. 2015;4:26-35. doi: 10.1159/000371741.
15. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. Front Immunol. 2017;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
16. Liu M, Zhao L, Gao Y, Huang Y, Lu G, Gao Y, et al. Epitope recognition patterns of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis on different thyroid functional status. Clin Exp Immunol. 2012;170:283-90. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04666.x.
17. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. Eur J Endocrinol. 2005;153:49-55. doi: 10.1530/eje.1.01940.
18. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. J Endocrinol Invest. 2007;30:173-80. doi: 10.1007/BF03347421.
19. D'Aurizio F, Metus P, Ferrari A, Caruso B, Castello R, Villalta D, et al. Definition of the upper reference limit for thyroglobulin antibodies according to the National Academy of Clinical Biochemistry guidelines: comparison of eleven different automated methods. Auto Immun Highlights. 2017;8:8. doi: 10.1007/s13317-017-0096-3.
20. Donegan D, McIver B, Algeciras-Schimmich A. Clinical consequences of a change in anti-thyroglobulin antibody assays during the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Endocr Pract. 2014;20:1032-6. doi: 10.4158/EP13499.OR.
21. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays and correlation of results with clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:E1074-83. doi: 10.1210/jc.2015-1967.
22. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5566-75. doi: 10.1210/jc.2005-0671.



Artigo Revisão

Autoimmune Thyroiditis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - Influence in Metabolic Control: A Systematic Review

Ariana Magalhães Maia^a, João Sérgio Neves^{a,b}, Isabel Abreu^c, Celestino Neves^b, Davide Carvalho^b

^a Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

^b Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal.

^c St. André de Canidelo Family Health Unity, Canidelo, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-04-02

Accepted/Aceite: 2018-11-11

Online: 2018-12-18

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type
Hashimoto Disease
Thyroiditis, Autoimmune

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1
Doença de Hashimoto
Tireoidite Autoimune

A B S T R A C T

Objectives: To identify and synthesize evidence about the relationship between the presence of autoimmune thyroiditis (AIT) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and metabolic disarrangement, correlating the results of several studies.

Methods: Systematic review. Inclusion criteria: cross-sectional or case-control articles with a prospective or retrospective nature, comparing patients with T1DM versus patients with both T1DM and AIT; AIT should be defined by the presence of thyroid autoantibodies with or without ultrasound abnormalities; authors must have studied at least one of the outcomes of interests: A1c levels, total daily insulin dose, lipid profile, TSH, FT4 and BMI; the articles must have been written in English or Portuguese. Data sources: MEDLINE and EMBASE databases. Vote-counting method was used to summarize the results, due to a high heterogeneity of populations, interventions and outcomes between studies.

Results: We identified 11 eligible studies, involving a total of 9376 participants - 7132 with T1DM and 2237 with T1DM and AIT. The prevalence of AIT in diabetic subjects ranged from 15.5% to 43.2%, with predominance in females. Approximately 64%, 75%, 71%, 75% and 67% of the studies did not demonstrate a statistically significant difference in A1c levels, lipid profile, daily insulin dose, body mass index and FT4 levels, respectively. Approximately 63% of the studies demonstrated a statistically significant higher level of TSH in patients with T1DM and AIT.

Conclusion: This systematic review highlights a high risk of AIT in individuals with T1DM. It was not possible to establish a clear relationship between the presence of AIT in diabetic patients and metabolic derangement. Statistically significant higher level of TSH in patients with T1DM and AIT, even with values within the normal reference range, may predict the progression to hypothyroidism.

Tireoidite Autoimune em Doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1 - Influência no Controle Metabólico: Uma Revisão Sistemática

R E S U M O

Objetivo: Identificar e sintetizar evidência sobre a relação entre a presença de tireoidite autoimune (TAI) em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o controlo metabólico, correlacionando os resultados de vários estudos.

Métodos: Revisão sistemática. Critérios de inclusão: estudos transversais ou caso-controlo de natureza prospetiva ou retrospectiva, comparando doentes com DM1 versus doentes com DM1 e TAI; a TAI deveria ser definida pela presença de autoanticorpos tiroideus antiperoxidase (anti-TPO) e/ou antitiroglobulina (anti-TG) com ou sem alterações ecográficas; os autores deveriam ter estudado pelo menos uma variável de interesse: hemoglobina glicada (HbA1c), dose diária de insulina, perfil

^{*} Autor Correspondente.

Correio eletrónico: arianamaia@hotmail.com (Ariana Magalhães Maia)

Faculty of Medicine, University of Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.AO180028>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lipídico, tirotropina (TSH), tiroxina livre (T4L) e índice de massa corporal (IMC); os artigos deveriam ser escritos em inglês ou português. Os dados foram extraídos das bases de dados MEDLINE e EMBASE. O método de *vote-counting* foi usado para sumarizar os resultados, devido a elevada heterogeneidade das populações, intervenções e variáveis entre estudos.

Resultados: Foram identificados 11 estudos elegíveis, envolvendo um total de 9376 participantes - 7132 com DM1 e 2237 com DM1 e TAI. A prevalência de TAI nos indivíduos diabéticos variou de 15,5% a 43,2%, com predomínio no sexo feminino. Aproximadamente 64%, 75%, 71%, 75% e 67% dos estudos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de HbA1c, perfil lipídico, dose diária de insulina, IMC e níveis de T4L, respetivamente, entre os dois grupos. Aproximadamente 63% dos estudos incluídos na análise demonstraram níveis significativamente superiores de TSH nos doentes com DM1 e TAI, comparativamente ao grupo com DM1.

Conclusão: Esta revisão sistemática realça o alto risco de tireoidite autoimune (AIT) em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (T1DM). Não foi possível estabelecer uma clara relação entre a presença de AIT nos doentes diabéticos e o desarranjo metabólico. Níveis de TSH significativamente elevados nos doentes com T1DM e AIT, mesmo com valores dentro do intervalo de referência considerado normal, poderão prever a progressão hipotiroidismo.

Introduction

Autoimmune diseases constitute a heterogeneous group of pathological entities, reaching about 5% to 7% of the population.¹ The presence of a single immune-mediated disease increases the susceptibility to the development of other autoimmune conditions, indicating shared pathophysiological mechanisms still in need of better clarification.² Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a condition with increasing prevalence worldwide, that entails high economic costs and morbidity, characterised by insulin deficiency and resultant hyperglycaemia.³ It results from the immune-mediated destruction of insulin producing pancreatic β -cells, triggered by environmental factors in the presence of a genetic predisposing pattern.^{3,4}

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are the most frequent organ-specific autoimmune conditions associated with T1DM.^{5,6} Several genetic locus are described for both diseases, which demonstrate a potential role in their co-occurrence. The *PTPN-22* gene has been shown to have a preponderant genetic impact on the co-occurrence of T1DM and AIT, by comparison to the two isolated entities, suggesting the possibility of a genetic background for this association.^{6,7} AITD's prevalence is two to four times higher in these patients, comparing with general population, being more common as autoimmune thyroiditis (AIT/Hashimoto disease).^{3,8,9} It is characterized by lymphocytic infiltration and auto-antibodies production, which result from the loss of tolerance to thyroid autoantigens.³ The prevalence of positive thyroid antibodies in the general population has been reported to be 4.6%,³ reaching 25% in patients with diabetes at the time of diagnosis.¹⁰ AIT is often silent, but it may progress to autoimmune thyroid disease (AITD) with either an overt or subclinical presentation.

Several authors suggest that thyroid hormones may have a physiological role in the regulation of glucose metabolism, by interference in intestinal glucose absorption, hepatic glycogenolysis and insulin catabolism, leading to a predominant hyperglycaemic effect.^{6,9,11} In hypothyroidism, peripheral effects of thyroid hormones in insulin sensitivity are compromised, leading to reduced hepatic glucose production rate, diminished intestinal glucose absorption, reduced glucose-induced insulin secretion by pancreatic beta cells, impaired insulin renal clearance and GLUT5 and GLUT2 abnormal translocation.^{6,9} Therefore, slight changes in thyroid function may result in glycaemic disruptions in these

patients.

The hypothesis that thyroid autoimmunity may impair the metabolic control of patients with T1DM has been evaluated in some studies,¹²⁻²⁴ despite conflicting results. The aim of this systematic review is to identify and synthesize evidence about the relationship between the presence of autoimmune thyroiditis in patients with T1DM and metabolic disarrangement, correlating the results of several studies.

Materials

Search strategy

To explore the relationship between the presence of thyroid autoimmunity and metabolic control of patients with type 1 diabetes mellitus, a systematic review was conducted. A comprehensive search of MEDLINE and EMBASE databases was performed up to October 22nd, 2017. The following query was used: (Diabetes Mellitus, Type 1) AND (Thyroiditis, Autoimmune OR Hashimoto Disease).

All titles and abstracts were assessed by two independent reviewers and if a study was not possible to exclude on that basis, we retrieved the full article for further assessment. The references from each article were used to find other relevant publications missing in the initial database search. PRISMA checklist for systematic reviews was followed during the entire process - detailed search strategy using PRISMA flow chart is shown in Fig. 1.

We excluded non-original articles, narrative or systematic reviews and articles with crucial missing information.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were: (1) cross-sectional or case-control articles with a prospective or retrospective nature, comparing patients with T1DM versus patients with both T1DM and AIT; (2) the AIT should be defined by the presence of thyroid autoantibodies (anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin antibodies (Anti-TG)) with or without ultrasound abnormalities; (3) authors must have studied at least one of the outcomes of interests: glycated haemoglobin (A1c) levels, insulin demand, lipid profile, thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4) and body mass index (BMI); (4) the articles must have been written in English or Portuguese.

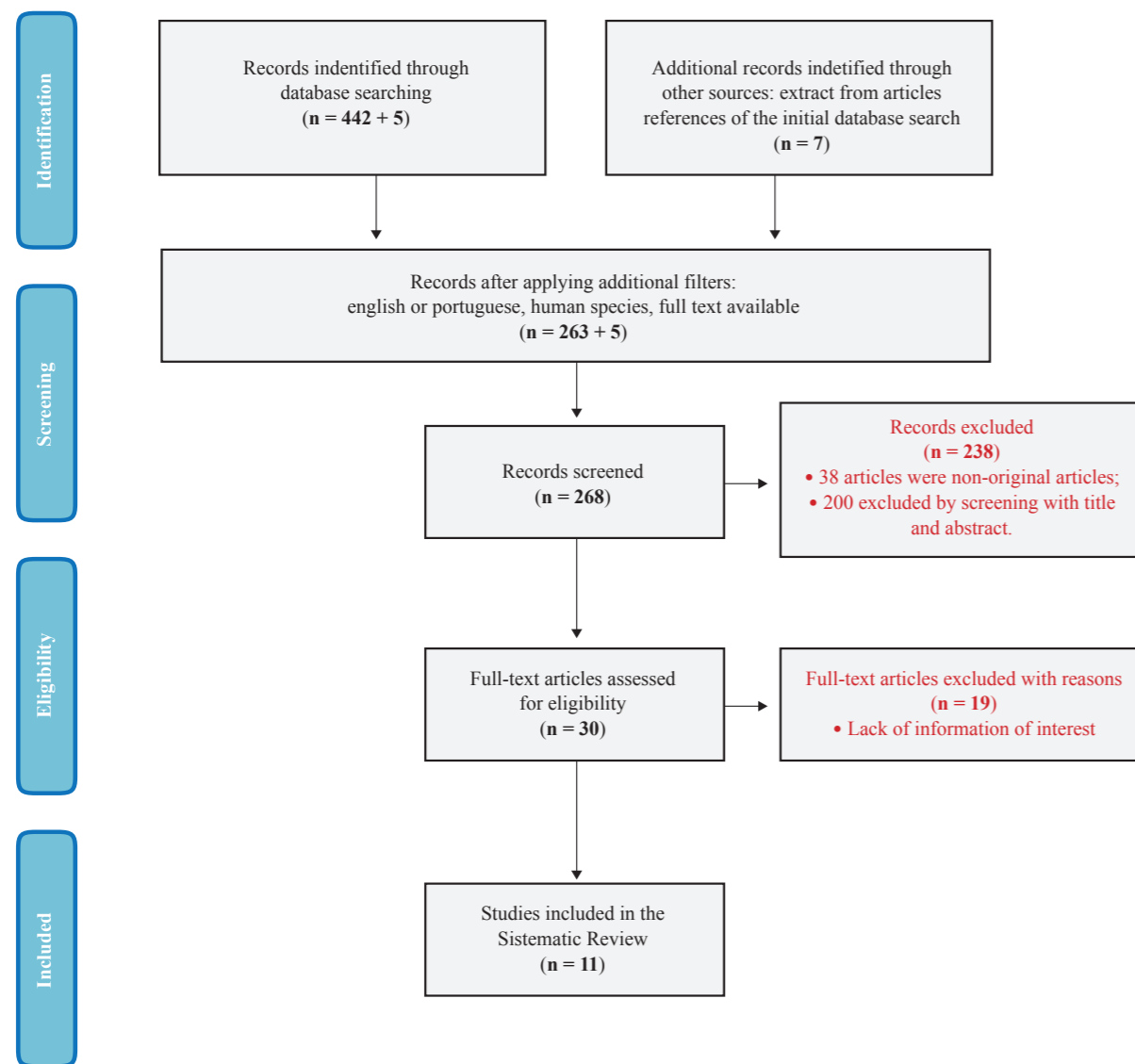


Figure 1. Flow chart of the inclusion criteria for this study

The studies included in the analysis and their characteristics are listed in Table 1.

Data extraction

Data from the selected articles were extracted to a Microsoft Excel database for further statistical analysis. The outcomes extracted were the changes between the two groups of patients (T1DM versus T1DM with AIT) in glycated haemoglobin (A1c) levels, daily insulin dose, lipid profile (including total, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; triglycerides), thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4) and body mass index (BMI). All variables were converted into the same units – SI units.

Additional data was extracted from the selected studies: sample size (total, T1DM and T1DM with AIT groups), mean age, gender distribution, country where the study was conducted, AIT definition criteria, total outcomes and therapy applied, if any.

For data quality assessment, we used the Newcastle Ottawa scale used for observational studies.²⁵

Data analysis

The heterogeneity among studies was assessed using I² statistic, which provides a measure of the inconsistency degree in the results.²⁶ I² values were categorized in low, moderate, and high I² values of 25%, 50%, and 75%, respectively, for each variable. If I² ≥ 50%, we preferred to summarize the data with an alternative synthesis method of vote counting rather than meta-analysis.²⁷

Due to high heterogeneity, vote counting method was used to evaluate glycated A1c levels, daily insulin dose, lipid profile (including total, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; triglycerides), TSH and FT4, defining for each variable the presence of non-statistically or statistically significant differences. To consider a higher or lower value, the association must be statistically significant at a *p*-value < 0.05. When the association was reported as not statistically significant (*p*-value ≥ 0.05), a null value was assigned.

Results will be summarized as: a) number of studies including each variable; b) percentage of studies that found a statistically

Table 1. Overview of 11 studies included in qualitative analysis.

Study	Sample size (M:F)	Age Range (y) (mean)	Country	AIT definition	Study design
Franzese <i>et al</i> ¹⁸	n = 270 T1DM, n = 221 T1DM and AIT, n = 47 (17:30)	13.1 ± 4.3	Naples, Italy	Persistent elevated serum levels of thyroid autoantibodies and ultrasound images.	Cross sectional
Korzeniowska <i>et al</i> ⁹	n = 639 (233:406) T1DM, n = 309 (108:201) T1DM and AIT, n = 330 (125:205)	13.0	Poland	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies: anti-TPO (N<5.61U/L) and anti-TG (N<4.11U/L). Ultrasound images	Case-control
Orzan <i>et al</i> ¹⁹	n = 256 (145/115) T1DM, n = 209 T1DM and AIT, n = 47	-	Bucharest, Romania	Anti-TPO antibodies (upper normal limit: 34IU/mL). Thyroidultrasonography	Cross sectional
Reghina <i>et al</i> ¹⁵	n = 72 (38/34) T1DM, n = 55 (33/22) T1DM and AIT, n = 17 (5/12)	10.89 ± 4.26 T1DM, 9.7 ± 2.5 T1DM and AIT, 12.7 ± 3.1	Bucharest, Romania	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies: anti-TPO (N<0.0-12.0 IU/mL)	Cross sectional
Holl <i>et al</i> ¹⁷	n = 495 (234/261) T1DM, n = 387 (191/196) T1DM and AIT, n = 108 (38/70)	15.4 ± 0.3 T1DM, 15.3 ± 0.3 T1DM and AIT, 15.8 ± 0.5	Germany	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies anti-TPO and anti-TG - a titre exceeding 100 IU/mL	Cross sectional
Kordonouri <i>et al</i> ¹⁶	n = 7097 (3513/3584) T1DM, n = 5567 T1DM and AIT, n = 1530	12.4 T1DM, 12.3 ± 4.3 T1DM and AIT, 13.6 ± 3.8	Germany and Austria	Elevated serum levels of at least one of thyroid autoantibodies anti-TPO and anti-TG - a titre exceeding 100 IU/mL or 1:100	Cross sectional
Rodrigues <i>et al</i> ¹²	n = 124 (64/60) T1DM, n = 75 (40/35) T1DM and AIT, n = 44 (19/25)	16.6 ± 6.3 T1DM, 17.0 ± 6.7 T1DM and AIT, 16.6 ± 5.6	Brazil	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies anti-TPO (upper normal limit: 35 IU/mL) and anti-TG (upper normal limit: 40 IU/mL)	Cross sectional
Hansen <i>et al</i> ⁸	n = 101 (54/47) T1DM, n = 75 (40/35) T1DM and AIT, n = 13 (5/8)	15.6 (5.1-21.1) T1DM, 15.2 (5.1-21.2) T1DM and AIT, 17.1 (5.1-21.1)	Denmark	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies anti-TPO (upper normal limit: 60 IU/mL)	Cross sectional
Severinski <i>et al</i> ⁷	n = 148 (75/73) T1DM, n = 110 T1DM and AIT, n = 38	-	Croatia	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies anti-TPO (upper normal limit: 35 IU/mL) and anti-TG (upper normal limit: 40 IU/mL) and a titre exceeding 100 IU/mL	Cross sectional
Grzelka <i>et al</i> ¹¹	n = 74 (48/26) T1DM, n = 42 (33/9) T1DM and AIT, n = 32 (15/17)	38.5 (34.5-42.5) T1DM, 37.5 (34.0-43.0) T1DM and AIT, 39.0 (36.0-41.0)	Poland	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies anti-TPO (≥5.61 IU/mL)	Cross sectional
Rogowicz-Frontczak <i>et al</i> ²⁰	n = 100 (53/47) T1DM, n = 69 (43/26) T1DM and AIT, n = 31 (12/19)	29 ± 6 T1DM, 29 ± 6 T1DM and AIT, 30 ± 5	Poland	Elevated serum levels of thyroid autoantibodies - anti-TPO (normal range <5.61 U/L) and anti-TG (normal range <4.10 U/L) - and ultrasound images	Cross sectional

significant effect for a variable out of all studies that included the variable; c) percentage of studies that did not find a statistically significant effect out of all studies.

Results

Literature search

Using the agreed search terms, we identified 442 articles on MEDLINE. After applying additional filters such as English or Portuguese language, human species and full text availability, 256 articles were available for subsequent analysis. From 256 articles, 238 were excluded for the following reasons: 38 were non-original articles and 200 were excluded based on the title and/or abstract. Additionally, other 7 records were identified from article references of the initial database search. Subsequently, 25 full-text articles from MEDLINE and 5 full-text articles from EMBASE were assessed for eligibility. Within these, 19 were excluded for lack of information, resulting in 11 articles for narrative and

quantitative analysis.

Due to high heterogeneity between studies (I² = 95%), it was decided to carry out the voting-counting method, instead of meta-analysis.

Characteristics of the study

Full details of the study characteristics are summarised within Table 1. Out of the 11 studies selected for narrative analysis, a total of 9376 participants were evaluated - 7132 were patients with T1DM and 2237 were patients with both T1DM and AIT. All 11 studies point to a predominance of anti-thyroid antibody positivity in females, which is supported by nowadays state of the art literature. Most of the studies were based on European population (three studies were carried out in Poland, two in Romania, one in Denmark, one in Italy, one in Germany). One study was conducted by merging German and Austrian patients and only one study was conducted in Brazil.

Most studies included children under the age of 18. Grzelka

et al (2015)¹⁶ and Rogowicz-Frontczak *et al* (2016)²⁸ included participants with a mean age of 38.5 and 29 years, respectively. All studies obtained approval from the Ethics Committee for its accomplishment. The clear majority of studies were cross-sectional, except for Korzeniowska *et al* study (2015)¹⁴ which was a case-control trial.

L-thyroxine was initiated in all individuals with hypothyroidism (subclinical and clinical) with positive anti-thyroid antibodies, with or without goiter, in the Orzan *et al* (2016)²⁴ study. Similarly, substitution therapy with L-thyroxine was received by patients with hypothyroidism in Holl *et al* (1999)²² and Kordonouri *et al* (2002)²¹ studies.

All eleven studies focused on A1c levels. Seven studies focused additionally on daily insulin dose, four on lipid profile, eight in TSH levels, three in FT4 and eight in BMI.

Glycosylated haemoglobin (A1c) levels

From the eleven studies focused on HbA1c levels, Korzeniowska *et al* (2015),¹⁴ Orzan *et al* (2016),²⁴ Franzese *et al* (2000),²³ and Reghina *et al* (2012)²⁰ exhibited higher A1c levels in individuals with T1DM and AIT, compared to individuals with T1DM only, in a statistically significant way ($p < 0.0001$; $p = 0.015$; $p = 0.003$; $p = 0.05$). In contrast, the remaining studies^{12,13,16,17,21,28} (approximately 64%) did not detect statistically significant differences between the two groups of patients – Table 2.

Daily insulin dose

A lower daily insulin dose was statistically detected in the Korzeniowska *et al* (2015) study¹⁴ ($p < 0.0001$). Alternatively,

in the Franzese *et al* (2000) study,²³ individuals with T1DM and AIT required higher daily insulin doses, compared to individuals without AIT ($p = 0.004$). In other studies^{12,16,17,21,22} (approximately 71%), the observed difference between the two patient groups was not statistically significant – Table 3.

Lipid profile

From four studies focused in lipid profile, Korzeniowska *et al* (2015)¹⁴ established a poorer lipid profile in patients with T1DM and AIT, with significantly lower HDL and significantly higher triglycerides levels ($p < 0.0001$; $p = 0.0066$). There were no statistically significant differences for total cholesterol and LDL cholesterol levels between these patients and those without AIT. However, some authors^{16,22,28} (approximately 75%) did not find statistically significant differences. Rogowicz-Frontczak *et al* (2016)²⁸ and Holl *et al* (1999)²² detected a lower triglycerides levels, in a statistically significant way, in patients with T1DM with AIT ($p = 0.022$; $p < 0.04$).

Thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4)

Several studies,^{14,16,22} did not detect statistically significant differences in TSH levels. Nevertheless, Reghina *et al* (2012)²⁰ found a significant association between AIT and abnormal TSH levels, with higher levels in patients with T1DM and AIT, compared to individuals with T1DM only ($p < 0.05$). The same was demonstrated by Kordonouri *et al* (2002),²¹ Rodrigues *et al* (2008),¹⁷ Hansen *et al* (2013)¹³ and Rogowicz-Frontczak *et al* (2016),²⁸ with tendentially higher levels of TSH in the same group of patients ($p < 0.0001$; $p = 0.02$; $p = 0.003$; $p = 0.0025$) – Table 4. Approximately 63% of the studies included in the analysis

Table 2. Vote count in changes between the two groups of patients (T1DM versus T1DM with AIT patients) in glycated haemoglobin (A1c) levels.

Study	Glycated haemoglobin (A1c) levels			
	Statistically significant lower level	Statistically nonsignificant effect		Statistically significant higher level
		lower	higher	
Franzese <i>et al</i> (2000)				■
Korzeniowska <i>et al</i> (2015)				■
Orzan <i>et al</i> (2016)				■
Reghina <i>et al</i> (2012)				■
Holl <i>et al</i> (1999)				
Kordonouri <i>et al</i> (2002)		■		
Rodrigues <i>et al</i> (2008)				■
Hansen <i>et al</i> (2013)		■		
Severinski <i>et al</i> (2009)				■
Grzelka <i>et al</i> (2015)			■	
Rogowicz-Frontczak <i>et al</i> (2016)		■		

The sizes of the squares are proportional to study populations

Table 3. Vote count in changes between the two groups of patients (T1DM versus T1DM with AIT patients) in daily insulin dose.

Study	Daily insulin dose			
	Statistically significant lower level	Statistically nonsignificant effect		Statistically significant higher level
		lower	higher	
Franzese <i>et al</i> (2000)				■
Korzeniowska <i>et al</i> (2015)	■			
Holl <i>et al</i> (1999)		■		
Kordonouri <i>et al</i> (2002)			■	
Rodrigues <i>et al</i> (2008)		■		
Severinski <i>et al</i> (2009)				■
Grzelka <i>et al</i> (2015)				■

The sizes of the squares are proportional to study populations

Table 4. Vote count in changes between the two groups of patients (T1DM versus T1DM with AIT patients) in thyrotropin (TSH).

Study	Thyrotropin (TSH)			
	Statistically significant lower level	Statistically nonsignificant effect		Statistically significant higher level
		lower	higher	
Korzeniowska <i>et al</i> (2015)			■	
Reghina <i>et al</i> (2012)				■
Holl <i>et al</i> (1999)			■	
Kordonouri <i>et al</i> (2002)				■
Rodrigues <i>et al</i> (2008)				■
Hansen <i>et al</i> (2013)				■
Grzelka <i>et al</i> (2015)			■	
Rogowicz-Frontczak <i>et al</i> (2016)				■

The sizes of the squares are proportional to study populations.

demonstrated statistically significant higher levels of TSH in patients with AIT and T1DM.

Only three studies reported free T4 outcome and only one of them¹⁴ detected a statistically significant higher level of FT4 in diabetic subjects without AIT ($p < 0.0001$). Approximately 67% of the studies included in the analysis did not demonstrate a statistically significant difference in free thyroxine between the two groups of patients.

Body mass index (BMI)

Of the eight studies evaluating BMI, only two detected statistically significant differences between patients with T1DM and patients with T1DM and AIT, despite contradictory results. Korzeniowska *et al* (2015)¹⁴ detected a lower BMI in diabetic patients with AIT compared to patients without AIT ($p < 0.001$). Conversely, Rodrigues *et al* (2008)¹⁷ noticed higher BMI values in

patients with T1DM and AIT ($p = 0.02$).

Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review to examine the relationship between the presence of AIT in patients with T1DM and metabolic imbalance. Patients with T1DM are at higher risk of thyroid dysfunction, despite a better understanding of thyroid autoimmunity effect in natural history of these subjects is needed. Umpierrez GE *et al*²⁹ demonstrated that individuals with T1DM with antithyropoxidase (TPO-Ab) positive antibodies were 17.91 times as likely to develop hypothyroidism as patients who were TPO negative. This finding points to a possible benefit in screening these patients for an early detection of hypothyroidism and therapeutic institution with L-thyroxine. Several guidelines for T1DM recommend screening for

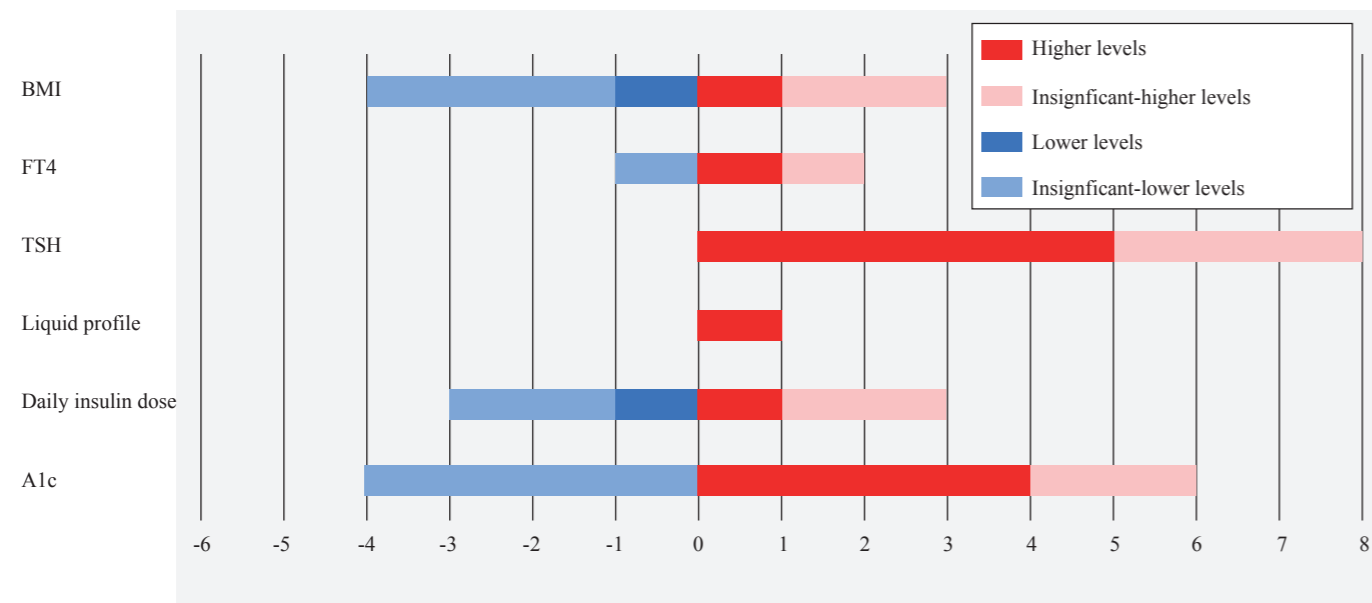


Figure 2. Systematic review with vote counting in changes between the T1DM and T1DM with AIT patients in glycosylated haemoglobin (A1c) levels, daily insulin dose, lipid profile (including total, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; triglycerides), thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4) and body mass index (BMI). The results with no statistically significant differences that were not addressed in upper or lower balances were not represented.

autoimmune conditions, including autoimmune thyroiditis (AIT).⁹ The recommended method (thyroid-stimulating hormone and/or thyroid autoantibodies), its frequency and cost/effectiveness of screening for thyroid disease in T1DM needs to be properly evaluated and established.

A small number of studies were reported in literature for glycaemic control evaluation, comparing patients with T1DM with patients with T1DM and AIT. For our systematic review only eleven studies met the inclusion criteria. Prevalence of AIT in diabetic subjects ranged from 15.5% to 43.2%, with predominance in females. In general population, AIT is also more frequent in females compared to males.²⁴ The heterogeneity reported could be due to variable population characteristics (including age and ethnic background) and differences in study design.

Achieving good metabolic control is one of the main goals in diabetes health care programs. One of the clinical signs of hypothyroidism in patients with T1DM are recurrent hypoglycaemic episodes, due to reduced gluconeogenesis and decreased insulin renal clearance, with glycemia levels stabilized by the beginning of a replacement therapy with thyroid hormones.³⁰ In a case-control study,¹⁹ individuals with subclinical hypothyroidism experienced recurrent episodes of hypoglycaemia twelve months before the diagnosis of hypothyroidism. For that reason, higher incidence of hypoglycaemic episodes in T1DM individuals at a non-diagnostic stage of AIT may lead to an underestimation of A1c values, not reflecting a reliable metabolic control. Additionally, the possible presence of mild hypoproliferative anemia in patients with hypothyroidism³¹ may falsely elevate A1c levels. The impact of episodes of hypoglycemia in A1c levels may be masked by the opposing effects of hypoproliferative anemia in hypothyroidism. This highlights that A1c levels may not correctly represent the glycaemic control in patients with hypothyroidism, suggesting that other techniques, particularly continuous glucose measurement, may be important to assess glycaemic variability in these patients. Poor glycaemic control and greater number

of symptomatic episodes of hypoglycaemia are also associated with the concomitant presence of autoimmune celiac disease in patients with T1DM.¹⁴ A1c reflects an average glycaemic value of the last three months, not translating glycaemic variability, and should be interpreted with other parameters such as self-monitoring of blood glucose (SMBG) and continuous glucose monitoring (CGM) to evaluate glycaemic control.³² On the other hand, both clinical and subclinical hypothyroidism have been recognised as insulin resistant conditions,³³ with hyperglycaemia and increased cardiovascular risk.^{6,9,34} A greater understanding of the glycaemic variation of this group of patients is necessary for a better therapeutic optimization.

Approximately 75%, 71% and 75% of the studies included in the analysis did not demonstrate a statistically significant difference in lipid profile, daily insulin dose and body mass index, respectively, between the two groups of patients. Some studies suggest the need for a lower daily insulin dose in diabetic patients with hypothyroidism due to decreased insulin renal clearance.^{6,9} Because of young age of most participants included and his influence on these variables, whose alteration is related to age, we thought that studies of a longitudinal nature would be more enlightening. Regardless our results, presence of subclinical hypothyroidism is associated with an increased cardiovascular risk,³⁴ with a higher incidence of hypertension, dyslipidaemia, overweight, insulin resistance and ischemic heart disease,^{9,34} with an important impact in the natural history of these patients. A recent meta-analysis,³⁴ which aimed to establish the relationship between lipid profile and the treatment with levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism, demonstrated a modest statistically significant reduction in total and LDL cholesterol with levothyroxine treatment, compared to the placebo group. Such reduction may contribute to a lower cardiovascular risk.

From the eight studies evaluating TSH, five (approximately 63%) confirmed statistically significant higher levels of TSH between patients with T1DM and patients with T1DM and AIT.

Although significantly elevated compared to patients with T1DM alone, TSH mean/median values in patients with AIT and T1DM did not exceed 5 IU / mL in any of the studies. Nonetheless, a retrospective study³⁵ determined that higher baseline TSH levels, even with values within the reference range, predict the development of hypothyroidism in individuals with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Approximately 67% of studies evaluating FT4, did not establish a statistically significant difference between the two groups of patients. In the population of the Korzeniowska *et al* (2015) study,¹⁴ lower levels of FT4 were reported in patients with T1DM and AIT, probably due to thyroid dysfunction already established in some of the included patients.

Limitations

There are several factors associated with the systematic review process that may influence our findings. The restriction to studies in English or Portuguese may have presented language bias. In addition, the reviewed population may have critical dissimilarities (such as age and ethnical backgrounds) and there were differences in study design. There were no limitations placed on age of the cohort to reduce the risk of selection bias. The relatively smaller number of adults (two studies only) may influence the outcomes results. In some studies, a third autoimmune disease was found, which may have exerted some influence on the outcomes assessed. We did not restrict the included studies according to TSH assays. Assays with different sensitivity and precisions may have contributed to differences between studies. Our study included pediatric and adult patients from different ages. As TSH reference range may change according to age, and the effects of thyroid hormones in lipid profile and glucose metabolism may also be influenced by age, the significant heterogeneity across studies may be partially explained by differences in the age of participants between studies. The overall methodological quality of the studies was poor, with none of the studies being evaluated with more than 7 on the Newcastle-Ottawa scale. Lastly, some studies did not provide sufficient information to be able to include data in the meta-analysis and we could not explore the possible explanations for the underlying heterogeneity.

Conclusion

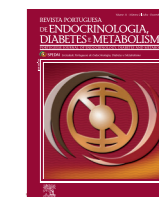
This systematic review highlights a high risk of autoimmune thyroiditis (AIT) in individuals with type 1 diabetes (T1DM). It was not possible to establish a clear relationship between the presence of AIT in diabetic patients and metabolic derangement. Statistically significant higher level of TSH in patients with T1DM and AIT, even with values within the normal reference range, may predict the progression to hypothyroidism. There is a growing need for studies with a greater sample size and longitudinal nature to allow the creation of recommendations for the optimization of screening and treatment of patients with T1DM and AIT.

References

1. Duraes C, Moreira CS, Alvelos I, Mendes A, Santos LR, Machado JC, et al. Polymorphisms in the TNFA and IL6 genes represent risk factors for autoimmune thyroid disease. *PLoS One*. 2014;9:e105492. doi: 10.1371/journal.pone.0105492.

2. Giancchetti E, Palombi M, Fierabracci A. The putative role of the C1858T polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12:717-25. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.003.
3. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6219730. doi: 10.1155/2016/6219730
4. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015;14:781-97. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.
5. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res*. 2011;2011:439463. doi: 10.4061/2011/439463.
6. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2011;75:1-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
7. Li M, Beauchemin H, Popovic N, Peterson A, d'Hennezel E, Piccirillo CA, et al. The common, autoimmunity-predisposing 620Arg > Trp variant of PTPN22 modulates macrophage function and morphology. *J Autoimmun*. 2017;79:74-83. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.009.
8. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci*. 2009;114:214-20. doi: 10.3109/03009730903276381.
9. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1130-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
10. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;34:1211-3. doi: 10.2337/dc10-1756.
11. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care*. 1983;6:512-20.
12. Severinski S, Banac S, Severinski NS, Ahel V, Cvijovic K. Epidemiology and clinical characteristics of thyroid dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Coll Antropol*. 2009;33:273-9.
13. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:245-51.
14. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, Szadkowska A, Fendler W, Kalina-Faska B, et al. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:275-8. doi: 10.1515/jpem-2013-0455.
15. Fatourehchi A, Ardakani HM, Sayarifard F, Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26:73-80. doi: 10.1297/epe.26.73.
16. Grzelka A, Araszkiwicz A, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Prevalence of anti-thyroid peroxidase in adults with type 1 diabetes participating in Poznan Prospective Study. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24:79-84. doi: 10.17219/acem/31880.
17. Rodrigues R, Goncalves FT, Jorge PT. Prevalence of thyroid dysfunction and antithyroid antibodies in type 1 diabetic mellitus patients and their first degree relatives. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:985-93.
18. Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, Rollo A, Martini AL, Mazzanti L, et al. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:701-7. doi: 10.1007/s40618-015-0248-0.
19. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002;19:70-3.
20. Reghina AD, Albu A, Petre N, Mihu M, Florea S, Fica S. Thyroid autoimmunity in 72 children with type 1 diabetes mellitus: relationship with pancreatic autoimmunity and child growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:723-6.
21. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25:1346-50.
22. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res*. 1999;52:113-8.
23. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes

- a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1201-2.
24. Orzan A, Novac C, Miha M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 Diabetes and Thyroid Autoimmunity in Children. *Maedica*. 2016;11:308-12.
 25. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603-5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.
 26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
 27. Verbeek J, Ruotsalainen J, Hoving JL. Synthesizing study results in a systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38:282-90. doi: 10.5271/sjweh.3201.
 28. Rogowicz-Frontczak A, Pilacinski S, Chwialkowska AT, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Patients with diabetes type 1 and thyroid autoimmunity have low prevalence of microangiopathic complications. *Endocrine*. 2016;51:185-8. doi: 10.1007/s12020-015-0643-5.
 29. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26:1181-5.
 30. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J*. 1999;75:467-70.
 31. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390:1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
 32. Crawford K. Review of 2017 Diabetes Standards of Care. *Nurs Clin North Am*. 2017;52:621-663. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.010.
 33. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:625-30. doi: 10.1530/EJE-10-0246.
 34. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect*. 2017;6:188-199. doi: 10.1530/EC-17-0028.
 35. Ramasamy V, Kadiyala R, Fayyaz F, Mallipedhi A, Baglioni P, Okosieme OE. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2011;17:26-32. doi: 10.4158/EP10096.OR.



Artigo de Revisão

Microbiota Intestinal e Diabetes *Mellitus*: Associações Intrínsecas



Diana Cruz Martins^{a,b}, Carla Baptista^a, Francisco Carrilho^a

^aServiço de Medicina, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^bFaculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-01-19

Accepted/Aceite: 2018-07-29

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus
Intestinos
Microbioma Gastrointestinal
Microbiota
Obesidade
Verrucomicrobia

Keywords:

Diabetes Mellitus
Gastrointestinal Microbiome
Intestines
Microbiota
Obesity
Verrucomicrobia

R E S U M O

As alterações da composição da microbiota intestinal têm sido associadas a múltiplas características da síndrome metabólica, nomeadamente a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2.

Resultados de estudos recentes sugerem que estas alterações poderão contribuir para o aparecimento de inflamação de baixo grau, através de mecanismos associados à disfunção da barreira intestinal, concorrendo para os distúrbios metabólicos subsequentes. Na diabetes *mellitus* tipo 1, a redução da expressão de proteínas de adesão, com conseqüente redução da organização juncional da mucosa intestinal, poderá igualmente determinar a absorção facilitada de antígenos que propiciam alterações estruturais da célula β .

A utilização de reguladores da microflora intestinal como os prebióticos, probióticos, e outros recursos terapêuticos como a metformina, abrem assim portas para a possibilidade de manipulação da microflora entérica como tratamento da diabetes *mellitus*, da obesidade e de outros distúrbios metabólicos. Com a presente revisão pretende-se explicar os principais mecanismos fisiopatológicos que contribuem para as alterações da microbiota intestinal e da permeabilidade da barreira intestinal, e quais as conseqüências clínicas e metabólicas associadas; descrever a importância e a relação entre a endotoxemia metabólica e as perturbações associadas à obesidade e diabetes *mellitus*; fundamentar de que forma a terapêutica com metformina, assim como os probióticos, prebióticos e bactérias específicas, nomeadamente a *Akkermansia muciniphila*, poderão induzir mecanismos de regulação da microbiota intestinal.

Intestinal Microbiota and Diabetes Mellitus: Intrinsic Associations

A B S T R A C T

Changes in the composition of the intestinal microbiota have been linked to multiple features of the metabolic syndrome including obesity and diabetes mellitus.

Recent studies suggest that these changes may contribute to the onset of low-grade-inflammation, through mechanisms associated with dysfunction of the intestinal barrier, contributing significantly for subsequent metabolic disorders. In type 1 diabetes, the lowered expression of adhesion proteins, associated with the disruption of junctional organization of the intestinal mucosa, may also constitute a primary location for easy absorption of antigens that provide structural changes in the β cell.

The use of regulators of the intestinal microflora, such as prebiotics, probiotics and other pharmacological agents as metformin, open doors to the possibility of handling the enteric microflora as a treatment for diabetes mellitus, obesity and other metabolic disorders.

The present review aims to explain the main pathophysiological mechanisms that contribute to changes in the gut epithelium and altered gut microbiota, and the clinical and metabolic consequences associated; describe the importance and the relation between metabolic endotoxemia and the disorders

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

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

Praceta Prof. Mota Pinto,

3000-075 Coimbra

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

associated with obesity and diabetes mellitus; demonstrate how therapy with metformin, as well as probiotics, prebiotics and certain bacteria, including *Akkermansia muciniphila*, may induce mechanisms of regulation of intestinal microbiota.

Introdução

A microbiota intestinal apresenta uma extensa diversidade, sendo-lhe igualmente reconhecidas inúmeras funções biológicas, nomeadamente a imunidade e a degradação de polissacarídeos não digeríveis.¹⁻³ Estudos recentes sugerem ainda que a microbiota intestinal exerce um papel crucial no desenvolvimento de massa gorda, na regulação da resistência à insulina, no aparecimento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e na manutenção de baixo grau de inflamação. Em condições patológicas, tais como a obesidade e a DM2, esta pode encontrar-se alterada, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação de baixo grau, associada à translocação de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Este constitui uma potente molécula pró-inflamatória, presente na parede celular de bactérias Gram-negativas, sendo libertado continuamente no intestino do hospedeiro, com a degradação bacteriana.⁴

Em paralelo, verificou-se que uma dieta hiperlipídica pode afetar indiretamente a permeabilidade intestinal por meio da alteração da expressão de proteínas de junção (claudina, ocludina e zonulina), pela ativação de mastócitos na mucosa e secreção de mediadores, como TNF- α e IL-1 β , que favorecem a translocação do LPS pela parede intestinal e ocasionam a “endotoxemia metabólica”, conceito definido em estudos experimentais sobre obesidade, como um aumento duas a três vezes superior do nível da concentração sérica de LPS.^{4,5}

Microbiota intestinal e origem da endotoxemia metabólica

O trato gastrointestinal humano contém em média 10¹⁴ microrganismos/mL de conteúdo luminal, sendo que cerca de 90% das espécies identificadas pertencem aos filos *Bacteroidetes* (bactérias Gram negativas) e *Firmicutes* (bactérias Gram positivas).⁶

A microbiota do trato gastrointestinal de mamíferos é heterogênea, com o número de bactérias por grama de conteúdo, a variar entre 10¹ a 10³ no estômago e duodeno, entre 10⁴ a 10⁷ bactérias por grama no jejuno e íleo, aumentando para 10¹¹ a 10¹² células por grama no cólon (Tabela 1). Analogamente, o conteúdo da microbiota também é variável de acordo com a localização, tendo-se verificado em amostras de conteúdo luminal retiradas da região do intestino delgado, um domínio da classe *Bacilli* do filo *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Por outro lado, o filo *Bacteroidetes* e a família *Lachnospiraceae* do filo *Firmicutes* são os mais prevalentes em amostras do cólon.⁷

O regime alimentar constitui um elemento fundamental para a regulação da microbiota intestinal, sendo o excesso de gorduras

saturadas, polinsaturadas e ácidos gordos, passíveis de modificar a atividade e o metabolismo bacteriano.⁸ Estudos em humanos demonstraram alterações específicas da microbiota intestinal, que foram relacionadas com o tipo de regime alimentar. As comparações efectuadas por De Filippo *et al* entre a microbiota fecal de crianças europeias sob uma dieta com elevado teor de proteína animal e reduzido índice de fibras, e a microbiota fecal de crianças africanas sob uma dieta com elevado teor de proteína não-animal e alto índice de fibras, demonstraram diferenças relevantes no que se refere ao tipo de microbiota e que se relacionam com a adaptação da mesma em relação à alimentação. Assim, verificou-se que as crianças africanas (com uma dieta com elevado índice de fibras) apresentaram uma microbiota com domínio de *Bacteroidetes* e depleção de *Firmicutes*, tendo sido identificados nestas, níveis muito reduzidos de *Enterobacteriaceae* (como *Shigella* e *Escherichia*), comparativamente às restantes.⁹

No que se refere à função da barreira intestinal, esta é mantida através de vários mecanismos, tais como a localização e distribuição apropriada das proteínas de junção intercelular nomeadamente, a claudina, ZO-1 (*zonula occludens-1*) e ocludina, que constituem factores essenciais para a homeostasia inflamatória. As alterações na permeabilidade da barreira intestinal, que favorecem a translocação de LPS para o plasma, são responsáveis pela endotoxemia metabólica que conduz a inflamação de baixo grau, assim como a subsequentes alterações da homeostasia da glucose e dos lípidos. Os estudos efectuados em ratinhos por Cani *et al*, demonstraram que o aumento da permeabilidade intestinal constitui um resultado da redução de expressão de proteínas ocludentes, favorecendo a suscetibilidade a antígenos microbianos, a translocação de LPS e predispondo para a ocorrência de endotoxemia metabólica.⁸ Foi ainda proposto que algumas bactérias poderão modular a expressão de genes envolvidos na função de barreira intestinal.¹⁰

Verificou-se que a reestruturação do conteúdo da microflora intestinal poderá permitir a modulação de peptídeos enteroendócrinos, assim como melhorar a permeabilidade intestinal, sendo essas alterações associadas a uma redução na inflamação de baixo grau e ao restabelecimento da homeostasia da glucose e de lípidos na obesidade e na DM2.³ Para além destas modificações do conteúdo da microflora, outros mecanismos têm sido implicados no controlo da inflamação ao nível da barreira intestinal, nomeadamente os que incluem o sistema endocanabinóide. De facto, verificou-se que um lípido deste sistema, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), reduz a endotoxemia metabólica e inflamação sistémica. Um outro acilglicerol, o 2-palmitoilglicerol (2-PG), potencializa

Tabela 1. Composição e quantidades microbianas dominantes no lúmen gastrointestinal

Trato gastrointestinal (número médio de bactérias/gr de conteúdo luminal)	Microbiota
Estômago (10 ¹ /gr)	<i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Helicobacter</i>
Duodeno, jejuno, íleo (10 ³ - 10 ⁷ /gr)	<i>Bacilli</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Actinomycinaeae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i>
Cólon (10 ¹² /gr)	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bacteroidetes</i>

os efeitos anti-inflamatórios de 2-AG e ainda, de forma importante, o 2-oleoilglicerol (2-OG) estimula a libertação de peptídeos do intestino, como o GLP-1 e o GLP-2, a partir de células-L do intestino.^{11,12}

Obesidade e DM2 – alterações na microbiota intestinal

A obesidade e a DM2 são patologias reconhecidamente associadas a alterações na microflora intestinal, nomeadamente na sua diversidade e composição. O primeiro estudo que revelou tais alterações foi realizado em ratos geneticamente obesos, tendo sido comprovado um aumento de *Firmicutes* e uma diminuição de *Bacteroides*, os dois filos dominantes da microbiota intestinal.¹³ Foi também demonstrado, noutra estudo em modelos animais, submetidos a uma dieta rica em gorduras (aproximadamente 72% lípidos, 28% proteínas e 1% de hidratos de carbono), a evidência de alterações específicas da microbiota intestinal, com uma redução do número de *Eubacterium rectale* e *Blautia coxoides*.⁴

Os dados de estudos humanos são genericamente consistentes com os resultados obtidos com modelos animais, tendo-se verificado um aumento do rácio *Firmicutes/Bacteroides* em indivíduos obesos.¹⁴ No que respeita a indivíduos diabéticos, estes apresentam contagens inferiores de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, ambas bactérias Gram positivas e com propriedades anti-inflamatórias.¹⁵

Para além das alterações referidas ao nível da microbiota intestinal, também foi verificada uma relação entre o aumento de LPS e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em alguns ensaios clínicos. Por exemplo, os estudos de Mehta *et al* em humanos, demonstraram que a inflamação aguda induzida pela administração endovenosa de LPS promove a endotoxemia metabólica e a resistência à insulina.¹⁶

Uma dieta rica em ingestão de gorduras, encontra-se também associada a alterações específicas na microbiota, contribuindo para o aumento de produção de LPS e a sua translocação para a circulação sistémica.¹⁷ Este efeito condiciona concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias nos vários tecidos por ativação do TLR4 (*toll-like receptor 4*).¹⁸

Os TLRs constituem um subgrupo de proteínas da membrana celular, que desempenham um papel importante na imunidade inata, através do reconhecimento de MAMPs (*microbe-associated molecular pattern*) durante a resposta inflamatória, constituindo a linha de defesa inicial do hospedeiro.¹⁹ No que respeita ao TLR-4, este encontra-se presente em tecidos alvo da ação de insulina. Quando o TLR-4 forma um complexo molecular com o MD2 (co-recetor do fator de diferenciação mielóide 2), torna-se um local de ligação para o LPS. O complexo LPS-TLR-4 aumenta a expressão das iNOS (enzimas óxido nítrico sintetase induzíveis) e o óxido nítrico produzido reage com resíduos de cisteína para formar RSNO (*S-nitrosothiols*), inibindo o sinal de transdução da insulina através da fosforilação do IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) na serina e ocasionando consequentemente insulinoresistência marcada no tecido muscular, adiposo e hepático.^{20,21}

Paralelamente, foi reconhecido um padrão de ligação entre o desenvolvimento de síndrome metabólica e a inativação de TLR-5. Este apresenta hiperexpressão na mucosa intestinal de ratinhos, tendo alguns estudos pré-clínicos demonstrado que na ausência de

TLR-5, se verifica hiperfagia, com desenvolvimento de síndrome metabólica, incluindo aumento da resistência à insulina.²²

Em humanos, um ensaio recente demonstrou que a infusão de microbiota intestinal de dador saudável magro melhorou temporariamente e cerca de seis semanas após administração, a sensibilidade à insulina em indivíduos com síndrome metabólica, o que poderá abrir portas para novos tipos de terapêutica nestes doentes, apesar de menos convencionais.²³

Diabetes mellitus tipo 1 – alterações na microbiota intestinal

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas em indivíduos geneticamente predispostos, para a qual contribuem a imunidade inata, adaptativa e fatores ambientais. Sendo a microflora intestinal passível de modular o resposta do sistema imunitário, a influência de bactérias intestinais na patogénese da DM1 tem sido demonstrada.

A mucosa intestinal, quando sujeita a perturbações da sua organização juncional, constitui o local primordial para a ocorrência de alterações patogénicas que promovem a absorção facilitada de antígenos e que propiciam alterações estruturais da célula β . Corroborando estes resultados, tem sido demonstrado em crianças com DM1, contagens inferiores ao normal de bactérias produtoras de butirato, ao qual se associam importantes ações anti-inflamatórias. O butirato contribui para diminuir a translocação bacteriana, melhorar a organização de proteínas de adesão e junções intercelulares, estimulando a síntese de mucina, uma glicoproteína que mantém integridade do epitélio intestinal.²⁴

Contudo, apesar de o aumento da permeabilidade intestinal poder facilitar a absorção de antígenos suscetíveis de determinar inflamação das células β pancreáticas,²⁵ os fatores e mecanismos condicionantes ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Um estudo demonstrou que a sensibilização de linfócitos T intestinais em crianças suscetíveis, através da administração de insulina bovina, que pode ser encontrada no leite de vaca, poderá associar-se à destruição autoimune das células β pancreáticas.²⁶ Outros estudos demonstraram que crianças com DM1 apresentavam alterações específicas da microbiota intestinal, tendo-se verificado uma contagem superior de *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella*, com um menor número de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, comparativamente a crianças saudáveis e ainda que crianças com DM1 apresentavam aumento da contagem de *Bacteroides ovatus* e redução de *Bacteroides fragilis*.^{27,28}

O papel dos probióticos e prebióticos – estudos pré-clínicos e clínicos

“Probióticos” definem-se como microorganismos vivos não patogénicos que conferem benefício para a saúde do hospedeiro (Food and Agriculture Organization of United Nations; World Health Organization, 2001).

Vários estudos demonstraram que determinados tipos de probióticos, nomeadamente os pertencentes aos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, contribuem de forma benéfica para a perda ponderal, redução da adiposidade visceral e melhoria da tolerância à glicose, em indivíduos com síndrome metabólica. De facto, foi demonstrado em modelos animais que a administração

de probióticos contendo espécies de *Bifidobacterium*, condiciona uma redução dos níveis plasmáticos de LPS relacionável com uma menor permeabilidade da barreira intestinal,²⁹ tendo sido ainda identificada uma redução significativa da translocação bacteriana e inflamação intestinal.³⁰

Outros estudos demonstraram benefícios inerentes à administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacillus*, não só em modelos animais mas também em humanos. Em animais, verificou-se que espécies de *Lactobacillus*, em particular as produtoras de ácido linoleico conjugado, contribuem para a perda ponderal, redução do tamanho dos adipócitos, melhoria da tolerância à glicose e ainda produzem uma modulação da expressão da leptina.^{31,32}

Em humanos, os resultados obtidos com administração de probióticos foram idênticos, tendo sido verificada redução ponderal, redução da gordura subcutânea e visceral e aumento da adiponectina sérica em indivíduos com excesso de peso, 12 semanas após a administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacillus*.³³

Os prebióticos constituem componentes alimentares não digeríveis, resistentes à acidez gástrica e passíveis de estimularem seletivamente a proliferação ou a atividade de populações bacterianas no cólon, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro.³⁴

Em estudos animais, verificaram-se alterações específicas da microbiota intestinal recorrendo à administração de prebióticos (derivados da inulina, oligofrutose ou oligossacarídeos arabinosilano derivados do trigo), através de uma melhoria nas funções de barreira do intestino, sendo essas intervenções consideradas um modelo interessante para tratar alterações reconhecidas da microflora intestinal.^{35,36} Concluiu-se também que este tipo de suplementação introduziu efeitos positivos no que se refere à endotoxemia metabólica, com redução dos níveis de LPS e de inflamação, com melhoria da função da barreira intestinal e da distribuição e localização de ocludina e ZO-1, contribuindo para o aumento dos níveis de *glucagon-like peptide-2* (GLP-2), sugerindo que as alterações benéficas na inflamação através da regulação da microbiota intestinal são conduzidas por um mecanismo que envolve o aumento deste peptídeo. Entre os mecanismos implicados no aumento de GLP-2, inclui-se o aumento na sobre-expressão de pró-glucagon (percursor do GLP-2).⁸ Foi igualmente verificado num estudo pré-clínico, que a administração de prebióticos promoveu não só a manutenção da permeabilidade intestinal, reduzindo a endotoxemia e inflamação, mas também diminuiu o peso corporal e a massa gorda, melhorou a tolerância à glicose e insulinoresistência, o metabolismo lipídico e a sensibilidade à leptina.³⁷

Em estudos clínicos efetuados em indivíduos saudáveis, verificou-se que a ingestão de hidratos de carbono não digeríveis aumentou a saciedade após uma refeição e diminuiu a necessidade de ingestão de alimentos. Outras séries demonstraram também que a suplementação com oligofrutose foi associada a um aumento na saciedade e diminuição da sensação de fome, relacionando-se estas mudanças na sensação do apetite com o aumento dos níveis de PYY (peptídeo YY) e GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) no plasma.³⁸ Dado que a inativação do recetor de GLP-1 suprime as melhorias na homeostasia da glicose, na obesidade e na DM2, tal demonstra que o GLP-1 desempenha um papel crucial no controlo metabólico.

Metformina e alterações na microbiota intestinal

A metformina, um antidiabético da classe das biguanidas, apresenta como principais mecanismos de ação a supressão da neoglicogénese hepática, o aumento da sensibilidade à insulina e da captação periférica de glicose no músculo esquelético e hepático, principalmente por uma via mediada através da proteína-quinase ativada pela AMP (AMPK), desempenhando assim um papel importante no equilíbrio energético e metabolismo da glicose.³⁹ Estudos recentes revelam que a metformina também regula a gluconeogénese hepática e melhora a hiperglicemia independentemente da via da AMPK,⁴⁰ o que sugere que a melhoria de alterações metabólicas induzida pela metformina, depende de outros fatores. Um dos fatores sugeridos é o efeito sobre o crescimento de *Akkermansia muciniphila*. Estudos efetuados em ratinhos sob dieta com elevado teor de gordura, demonstraram uma redução na quantidade de *A. muciniphila*, que contudo aumentou significativamente sob terapêutica com metformina (seis semanas), tendo-se verificado também um aumento dos níveis de mucina produzida por células caliciformes, sugerindo neste grupo uma melhoria da permeabilidade intestinal.⁴¹

Akkermansia muciniphila – presente e futuro

A. muciniphila constitui uma das bactérias dominantes da camada mucosa intestinal, correspondendo entre 3% a 5% da comunidade microbiana em indivíduos saudáveis. Apesar de ser uma bactéria Gram negativa e apresentar LPS na sua superfície, é dotada de capacidade para aumentar a espessura do muco que reveste o epitélio intestinal, contribuindo para reduzir a endotoxemia e aumentar os níveis de GLP-1 e GLP-2. De facto, verificou-se que a quantidade de *A. muciniphila* se associa a atividade mais elevada das células L-enteroendócrinas isto é, a maior secreção de GLP-1 e GLP-2 porém, os mecanismos subjacentes a esta relação não são absolutamente claros.⁴²

Os resultados obtidos até ao momento sugerem ainda que a presença de *A. muciniphila* viável constitui um mecanismo fundamental para o controlo da renovação do muco, melhorando a função da barreira intestinal e contribuindo para manter a integridade da mucosa, assim como a secreção de peptídeos essenciais à imunidade inata e produzidos nas células de Paneth, como as α -defensinas, lisozima C, fosfolipases, lectina tipo C e lectina antibacteriana *RegIII γ* .⁴³

A ação fisiológica desempenhada por esta bactéria na presença de distúrbios metabólicos e na obesidade permanece em investigação contudo, no estudo pré-clínico efetuado por Everard *et al*, verificou-se que a quantidade de *A. muciniphila* se encontrava diminuída em ratinhos com DM2 e obesidade, tendo sido também observado que a suplementação prebiótica normalizou a quantidade de *A. muciniphila* nestes, com um perfil metabólico consequentemente melhorado.⁴²

Verificou-se no mesmo estudo que a quantidade de *A. muciniphila* (log10 das bactérias por grama de conteúdo fecal) entre ratinhos obesos e ratinhos magros, era menor no primeiro grupo.

O tratamento através da inoculação de *A. muciniphila* permitiu diminuir a hiperglicemia de jejum através de um mecanismo associado a uma redução de 40% na expressão hepática de glucose-

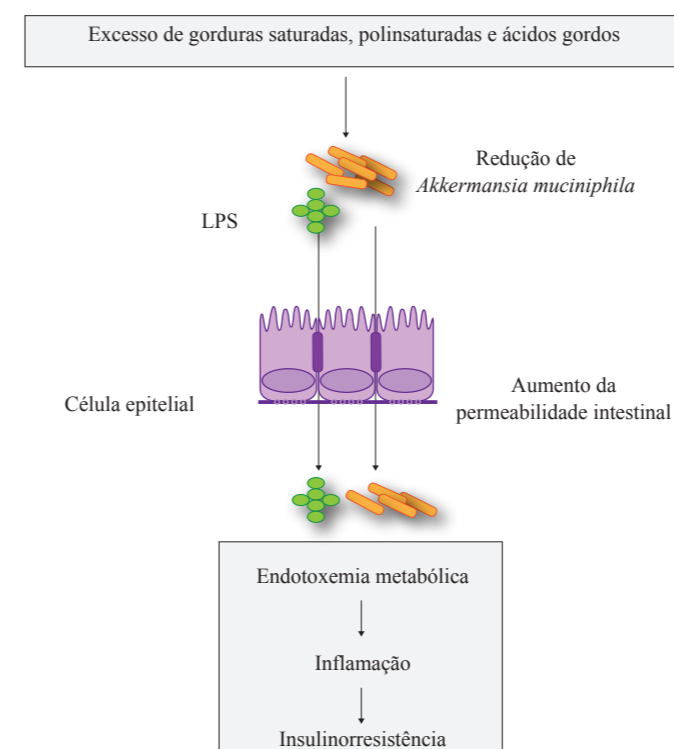


Figura 1. Alterações da microbiota intestinal como indutoras de endotoxemia metabólica e resistência à insulina (Adaptado de Everard *et al.*, 2013³).

6-fosfatase, sugerindo uma redução ao nível da gluconeogénese, tendo ocorrido ainda uma melhoria no índice de resistência à insulina após o tratamento com *A. muciniphila*. Foi também demonstrado que o tratamento com *A. muciniphila* contribuiu para reverter distúrbios metabólicos induzidos por dietas ricas em gorduras, incluindo o aumento de massa gorda, a endotoxemia metabólica e a insulinorresistência (Fig. 1). Finalmente, verificou-se que para a ocorrência dos efeitos descritos é necessária *A. muciniphila* viável, dado que o tratamento com células mortas não melhora o perfil metabólico ou a espessura da camada mucosa.⁴²

Em resumo, o estudo referido fornece uma visão substancial sobre os intrincados mecanismos de interação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. Estes resultados poderão também proporcionar uma base racional para o desenvolvimento de tratamentos que utilizem este colonizador do muco intestinal para a prevenção ou tratamento da obesidade e dos distúrbios metabólicos associados.

Conclusão

Múltiplas evidências clínicas e experimentais têm revelado uma importante relação entre as alterações específicas da microbiota intestinal e as características associadas à síndrome metabólica. Como tal, o tipo de regime alimentar constitui um componente essencial para a regulação da microflora intestinal, passível de modificar o metabolismo bacteriano, assim como de condicionar alterações ao nível da barreira intestinal.

Verificou-se que a mucosa intestinal, quando sujeita a perturbações da sua organização juncional, constitui o local primordial para a ocorrência de alterações patogénicas que promovem não só

a translocação de LPS para o plasma, conduzindo a inflamação de baixo grau e a subsequentes alterações da homeostasia da glucose e dos lípidos, mas também a absorção facilitada de antígenos, que propiciam alterações estruturais da célula β na DM1.

A utilização de reguladores da microflora intestinal como os probióticos, prebióticos, bactérias específicas como a *Akkermansia muciniphila* e recursos terapêuticos como a metformina, demonstram resultados encorajadores e abrem portas para a possibilidade de manipulação da microflora entérica como tratamento da diabetes *mellitus*, da obesidade e de outros distúrbios metabólicos. Contudo, são necessários mais ensaios controlados e randomizados, que demonstrem evidência clínica sólida sobre este tipo de manipulação da microbiota intestinal e sobre os mecanismos envolvidos, permitindo clarificar as implicações dos fatores ambientais presentes e de outros potenciais confundidores.

Responsabilidades Éticas

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

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

Ethical Disclosures

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

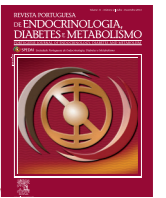
Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

- Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2011;31:15–31. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146.
- Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:639–46. doi: 10.1038/nrendo.2011.126.
- Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:73–83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761–72.
- Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261–86. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150623.
- Gomes AC, Bueno AA, Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition J.* 2014;13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:13780–5.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470–81.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107:14691–6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
- Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001; 292:1115–8.
- Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:50–3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03866.x.

12. Alhouayek M, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD, Muccioli GG. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation. *FASEB J*. 2011;25:2711–21. doi: 10.1096/fj.10-176602.
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–31. doi: 10.1038/nature05414.
14. Musso G, Gambino R, Cassander M. Obesity, diabetes and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–84. doi: 10.2337/dc10-0556.
15. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59:3049–57. doi: 10.2337/db10-0253.
16. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, et al. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2010;59:172–81. doi: 10.2337/db09-0367.
17. Drewe J, Beglinger C, Fricker G. Effect of ischemia on intestinal permeability of lipopolysaccharides. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:138–44.
18. Akashi-Takamura S, Miyake K. TLR accessory molecules. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:420–5. doi: 10.1016/j.coi.2008.07.001.
19. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428–35. doi: 10.1038/nature07201.
20. Shinozaki S, Choi CS, Shimizu N, Yamada M, Kim M, Zhang T, et al. Liver-specific inducible nitric-oxide synthase expression is sufficient to cause hepatic insulin resistance and mild hyperglycemia in mice. *J Biol Chem*. 2011;286:34959–75. doi: 10.1074/jbc.M110.187666.
21. Ovadia H, Haim Y, Nov O, Almog O, Kovsan J, Bashan N, et al. Increased adipocyte S-nitrosylation targets anti-lipolytic action of insulin: relevance to adipose tissue dysfunction in obesity. *J Biol Chem*. 2011;286:30433–43. doi: 10.1074/jbc.M111.235945.
22. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228–31. doi: 10.1126/science.1179721.
23. Vrieze A, Van Nood E, Hollema F, Salojärvi J, Koote RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913–6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
24. Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm JD, Sherman PM, McKay DM. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1138–48. doi: 10.1002/ibd.21177.
25. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:3–13. doi: 10.1002/dmrr.1141.
26. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen AM, Muona P, Väättäinen M, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1389–94.
27. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013;11:46. doi: 10.1186/1741-7015-11-46.
28. Goffau M, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruotula T, Härkönen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013;62:1238–44. doi: 10.2337/db12-0526.
29. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et

- al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50: 2374–83. doi: 10.1007/s00125-007-0791-0.
30. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011;3:559–72. doi: 10.1002/emmm.201100159.
31. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:736–44. doi: 10.1016/j.bbali.2006.05.007.
32. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr*. 2008;99: 1013–7. doi: 10.1017/S0007114507839006.
33. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64:636–43. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
34. Roberfroid M. Probiotics: the concept revisited. *J Nutr*. 2007;137:830–7. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
35. Pachikian BD, Essaghir A, Demoulin JB, Cattry E, Neyrinck AM, Dewulf EM, et al. Probiotic approach alleviates hepatic steatosis: Implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:347–59. doi: 10.1002/mnfr.201200364.
36. Neyrinck AM, Van Hée VF, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e28. doi: 10.1038/ntud.2011.24.
37. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011;60:2775–86. doi: 10.2337/db11-0227.
38. Parnell J, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751–9. doi: 10.3945/ajcn.2009.27465.
39. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:5935–43. doi: 10.1128/AEM.01357-14.
40. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*. 2010;120:2355–69. doi: 10.1172/JCI40671.
41. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63:727–35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
42. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:9066–71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
43. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside—from diversity to function: The case of *Akkermansia*. *ISME J*. 2012;6:1449–58. doi: 10.1038/ismej.2012.6.



Artigo Revisão

Suplementação com Vitamina D e o Risco de Quedas nos Idosos: Revisão Baseada na Evidência

Susana Silva Pinto^a, Célia Maia^b, Rosália Páscoa^a

^aAcCeS Santo Tirso/Trofa / USF Ponte Velha, Santo Tirso, Portugal.

^bULS Matosinhos / USF Custóias, Matosinhos, Portugal.



INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-04-02

Accepted/Aceite: 2018-11-11

Online: 2018-12-18

Palavras-chave:

Deficiência de Vitamina D

Idoso

Quedas Acidentais

Suplementos Nutricionais

Vitamina D

Keywords:

Accidental Falls

Aged

Dietary Supplements

Vitamin D

Vitamin D Deficiency

R E S U M O

Introdução: As quedas constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade nos idosos, com custos imensuráveis a vários níveis. Em Portugal, as quedas estão entre os mecanismos de lesão que mais contribuíram para o número de acidentes domésticos e de lazer. Os idosos tendem a apresentar um risco aumentado de défice de vitamina D. Várias entidades têm vindo a indicar a suplementação com vitamina D, neste grupo etário, para a prevenção de quedas. A Direção Geral de Saúde, numa circular informativa publicada em 2008, aconselha a suplementação com cálcio e vitamina D nos idosos, devido ao seu risco acrescido de fratura. O objetivo deste trabalho é rever e sintetizar a evidência atual quanto à suplementação de vitamina D para a prevenção de quedas nos idosos.

Métodos: Nas bases de dados MEDLINE, *NHS British Guidelines*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane Library*, DARE, Bandolier, PubMed e referências bibliográficas dos artigos selecionados, foi feita uma pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados. Foram pesquisadas publicações entre janeiro de 2000 e dezembro de 2017 em língua inglesa, utilizando-se os termos MeSH “Accidental Falls”, “Aged”, “Aged 80 and over” e “Vitamin D”.

Resultados: Foram encontrados 46 artigos, dos quais foram selecionados duas revisões sistemáticas com meta-análise, quatro meta-análises, duas revisões sistemáticas e um ensaio clínico aleatorizado. Todos os estudos demonstraram redução do risco de quedas nos idosos submetidos a suplementação com vitamina D, com significância estatística na maioria dos estudos. Contudo, não há consenso em relação à suplementação concomitante com cálcio, ao tipo de vitamina D, dose e duração da suplementação. Assim, são necessários mais estudos controlados e randomizados com resultados homogêneos. **Conclusão:** Os resultados obtidos evidenciam que a suplementação com vitamina D parece estar associada à diminuição do risco de quedas em idosos (SORT B), sendo que a heterogeneidade dos estudos é uma limitação desta revisão.

Vitamin D Supplementation and Risk of Falls in the Elderly: Evidence-Based Clinical Review

A B S T R A C T

Introduction: Falls are an important cause of morbidity and mortality in the elderly, with immeasurable costs at various levels. In Portugal, falls are among the mechanisms of injury that contributed most to the number of domestic and leisure accidents. The elderly tend to have an increased risk of vitamin D deficiency. Several entities have been indicating vitamin D supplementation in this age group for the prevention of falls. In an informative circular published in 2008 the “Direção Geral de Saúde” recommends supplementation with calcium and vitamin D in the elderly, due to its increased risk of fracture. The aim of this work is to review and synthesize current evidence regarding vitamin D supplementation for the prevention of falls in the elderly.

Methodology: In the MEDLINE, *NHS British Guidelines*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane Library*, DARE, Bandolier, PubMed and bibliographical references of the selected articles, we have conducted a search of norms of clinical orientation, systematic reviews,

^a Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: susyapinto@gmail.com (Susana Silva Pinto)

Rua Abade Inácio Pimentel, nº223 - apto. 303

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.AR180020>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

meta-analyzes and randomized clinical trials. Publications were searched between January 2000 and December 2017 in the English language, using the terms MeSH “Accidental Falls”, “Aged”, “Aged 80 and over” and “Vitamin D”.

Results: We found 46 articles, of which two systematic reviews with meta-analysis, four meta-analyzes, two systematic reviews and a randomized controlled Trial were selected. All studies have shown a reduction in the risk of falls in elderly subjects submitted to vitamin D supplementation, with statistical significance in most studies. However, there is no consensus regarding calcium supplementation, vitamin D type, dose and duration of supplementation. Thus, more controlled and randomized studies with homogeneous results are required.

Conclusion: The results show that vitamin D supplementation seems to be associated with a reduction in the risk of falls in the elderly (SORT B), but the heterogeneity of the studies is a limitation of this review.

Introdução

As quedas constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade nos idosos, com custos imensuráveis a vários níveis.¹⁻⁴ Na União Europeia estima-se que as quedas são a principal causa de morte acidental, com 77,0% das quedas fatais a ocorrerem em indivíduos com mais de 65 anos.⁴ Em Portugal, o sistema EVITA - Epidemiologia e Vigilância dos Traumatismos e Acidentes - coordenado pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge em colaboração com a Administração Central dos Sistemas de Saúde apurou que, entre os mecanismos de lesão que mais contribuíram para o número de acidentes domésticos e de lazer, a percentagem mais elevada de 68,8% foi imputada às quedas.⁵

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco que contribuem para as quedas podem ser agrupados em quatro categorias: biológicos (incluem as mudanças inerentes ao envelhecimento, ao declínio das capacidades físicas, cognitivas e afetivas e às doenças crónicas); comportamentais (relacionados com a ação humana, emoções ou escolhas diárias, portanto, modificáveis); ambientais (decorrentes das condições físicas de cada indivíduo e do meio que o rodeia) e socioeconómicos (associados a baixos níveis de rendimentos e educação e condições habitacionais inadequadas).⁶ Dentro da multiplicidade de fatores de risco, parecem ser preditores mais importantes para a ocorrência de quedas futuras as anormalidades na força muscular, marcha e equilíbrio.^{7,8}

Diversas estratégias têm sido identificadas como benéficas para a redução e prevenção das quedas nos idosos.⁴ Destacam-se a diminuição do número de medicamentos, a integração em programas de atividade física adaptados, o tratamento atempado de problemas visuais, a antecipação da hipotensão postural, a gestão adequada das patologias cardíacas, a otimização do tipo de calçado, a melhoria das condições físicas habitacionais e a prescrição de vitamina D.⁹

Os idosos tendem a apresentar um risco aumentado de défice

de vitamina D, dada a diminuição da síntese cutânea e a escassez da ingestão na dieta, pelo que a suplementação farmacológica tem sido recomendada neste grupo etário.^{10,11} Tendo em conta o importante papel biológico da vitamina D, principalmente nos efeitos diretos na força muscular, a sua deficiência pode condicionar miopatia, fraqueza muscular e dor¹² que consequentemente podem acarretar quedas. A suplementação com vitamina D foi associada a melhoria na composição das fibras musculares, principalmente das fibras tipo II, e a efeitos benéficos na musculatura anti-gravidade, conduzindo a otimização do equilíbrio postural.¹³

Várias entidades têm vindo a indicar a suplementação com vitamina D nos idosos para a prevenção de quedas. A American Geriatrics Society e a British Geriatrics Society recomendam que a suplementação com 800UI de vitamina D deve ser considerada em idosos institucionalizados com défice de vitamina D identificado, com alterações da marcha e do equilíbrio e que tenham risco de queda.⁹ A Direção Geral de Saúde, numa circular informativa publicada em 2008, aconselha a suplementação com cálcio (1000 a 1200 mg diários) e vitamina D (700 a 800 IU diárias, por via oral) nos idosos, devido ao seu risco acrescido de fratura.¹⁴

O objetivo deste trabalho é rever e sintetizar a evidência atual quanto à suplementação de vitamina D para a prevenção de quedas nos idosos.

Métodos

Tendo como ponto de partida as bases de dados MEDLINE, NHS *British Guidelines*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane Library*, DARE, Bandolier, PubMed e referências bibliográficas dos artigos selecionados, foi feita uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA). Foram pesquisadas publicações entre janeiro de 2000 e dezembro de 2017 em língua inglesa, utilizando-se os termos MeSH “Accidental Falls”, “Aged”, “Aged 80 and over” e

Tabela 1. Níveis de evidência segundo a escala *Strength of recommendation taxonomy* (SORT) da American Family Physicians

Qualidade do estudo	Tratamento / Prevenção / Rastreio
Nível 1 – Evidência orientada para o doente de boa qualidade	RS/Meta-análise que inclua ECR com achados consistentes ECR de alta qualidade individual Estudo “all-or-none”
Nível 2 - Evidência orientada para o doente de qualidade limitada	RS/Meta-análise que inclua ensaios clínicos de baixa qualidade ou estudos com achados inconsistentes Ensaio clínico de baixa qualidade Estudo coorte Estudo caso-controlo
Nível 3 – Outra evidência	Guidelines de consenso, extrapolações de pesquisas, prática usual, opinião, evidências orientadas para a doença (apenas resultados intermediários ou fisiológicos) ou séries de casos para estudos de diagnóstico, tratamento, prevenção ou rastreio.

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico aleatorizado

Tabela 2. Forças de recomendação segundo a escala *Strength of recommendation taxonomy* (SORT) da American Family Physicians

Força de recomendação	Significado
A	Recomendação baseada em evidência orientada para o doente consistente e de boa qualidade
B	Recomendação baseada em evidência orientada para o doente inconsistente ou de qualidade limitada
C	Recomendação baseada em consenso, prática usual, opinião, evidência orientada para a doença ou série de casos para estudos de diagnóstico, tratamento, prevenção ou rastreio.

“Vitamin D”.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: População – Idosos; Intervenção – Suplementação com vitamina D; Comparação – Placebo; Resultado/Outcome – Redução do risco de quedas. Foram considerados critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema ou sumários de sítios na Internet, ensaios clínicos incluídos em revisões sistemáticas mais recentes e a discordância com o objetivo da revisão.

Para avaliar a qualidade dos estudos e posterior atribuição do nível de evidência (NE) e forças de recomendação (FR), foi utilizada a escala *Strength of recommendation taxonomy* (SORT) da American Family Physicians.¹⁵ Esta taxonomia subdivide a qualidade do estudo em 3 NE (Tabela 1) e em 3 graus de FR (Tabela 2).

Resultados

Da pesquisa inicial obtiveram-se 46 artigos. Destes foram selecionados nove artigos: duas revisões sistemáticas com meta-análise (RS-MA), quatro MA, duas RS e um ECA. (Fig. 1)

A descrição e resultados destes estudos encontram-se explicados nas Tabelas 3, 4, 5 e 6.

Discussão

Na RS-MA de Kalyani *et al*¹⁶ incluíram-se 10 ECA que estudaram idosos com níveis de vitamina D inferiores a 30 ng/mL, pelo que não é possível demonstrar que a suplementação com vitamina D reduz o risco de quedas em idosos sem insuficiência. Por outro lado, não houve uma padronização na calibração do

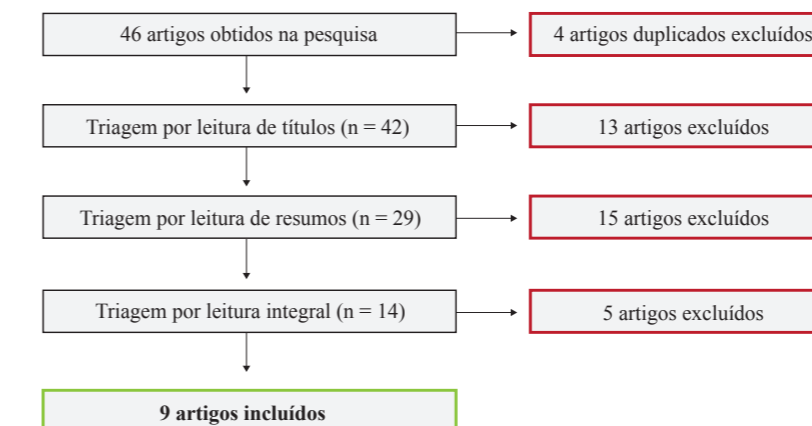


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos

doseamento da vitamina D entre os laboratórios, com uma variação de 2,9 - 5,2 ng/mL, podendo existir viés de medição nos resultados obtidos. Apesar disso, ficou demonstrado que a suplementação com vitamina D é uma estratégia efetiva para reduzir as quedas nos idosos.

O estudo de Murad *et al*¹⁷ concluiu que a suplementação conjunta com vitamina D e cálcio reduz o risco de quedas nos idosos, contudo a redução desse risco não é estatisticamente significativa apenas com vitamina D. Neste estudo, os idosos incluídos apresentavam alto risco de quedas, por isso, a generalização destes resultados para outras coortes de menor risco limita a qualidade da evidência.

A MA de Jackson *et al*¹⁸ com nove ECA sugeriu um possível efeito da suplementação com colecalciferol, em comparação com placebo, na redução de quedas. A duração dos estudos teve uma grande variação (desde 18 semanas a 5 anos ou mais) tornando-se difícil interpretar qual a sua influência nos resultados de cada estudo. Estudos mais curtos permitem menos tempo para que os indivíduos caiam, estudos mais longos permitem um maior efeito da suplementação, criando-se um viés de exposição. A idade dos indivíduos variou de 45 a mais de 80 anos, que pode, também, constituir um viés de seleção.

O estudo de Bischoff-Ferrari *et al*¹⁹ trata-se de uma MA que envolveu 2426 indivíduos em oito ECA. Dois pontos fortes desta MA foram a inclusão somente de ensaios clínicos duplamente cegos e a avaliação de qualidade da eficácia da suplementação com vitamina D na prevenção de quedas, o que excluiu viés de medição no estudo. De acordo com esta MA, a suplementação com vitamina D na dose diária de 700 - 1000 UI reduziu o risco de queda nos idosos em 19% e com as suas formas ativas em 22%. A suplementação com doses de vitamina D inferiores a 700 UI parece não reduzir o risco e uma concentração sérica de 25-hidroxivitamina D de pelo menos 60 nmol/L deverá ser condição para prevenção de quedas.

A MA de Zheng YT *et al*²⁰ incluiu nove ECA com 10950 indivíduos no grupo que recebeu suplementação com vitamina D e 11062 no grupo controlo. O *odds ratio* para quedas em doentes tratados com alta dose intermitente de vitamina D ou em combinação com cálcio *versus* grupo controlo foi de 1,02 (IC 95% [0,96 - 1,08]), sem significância estatística ($p = 0,52$). Na análise de sensibilidade da suplementação com vitamina D nas quedas foram excluídos os ensaios cuja definição de quedas não foi explicitamente cedida. O *odds ratio* após análise de sensibilidade foi de 1,08 (IC 95% [1,02 - 1,14]), com significância estatística ($p = 0,006$). A heterogeneidade foi insignificante para este resultado

($I_2 = 0\%$). Apesar disso encontram-se várias limitações, nomeadamente, o facto da maioria dos participantes ser mulher e da análise das quedas ser fortemente influenciada por dois estudos, que incluíram participantes com uma concentração basal de 25-hidroxivitamina D de 50 nmol/L. Assim, o risco de queda pode não ser aplicável a indivíduos com menor concentração de 25-hidroxivitamina D.

Outro estudo que faz parte desta revisão é a MA de Annweiler *et al*²¹ que incluiu oito estudos observacionais, que variaram entre 80 a 2957 indivíduos por estudo. Apesar da variabilidade do número de participantes, todos os estudos foram classificados como sendo de “boa qualidade”. As conclusões obtidas nesta MA trazem múltiplas implicações, para a prática clínica e investigação futura, destacando-se o facto da hipovitaminose D, relacionada com a idade, ser um fator de

Tabela 3. Resultados de revisão sistemática com meta-análise

Desenho do estudo	Referência	População/Intervenção	Objetivo primário	Resultados	NE
RS-MA (10 ECA)	Kalyani et al, 2010 (Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis) ¹⁶	n = 2932 Subgrupos: (1) residentes na comunidade com < 80 A, (2) suplementação conjunta com cálcio, (3) sem história de quedas/fraturas, (4) duração > 6 M, (5) colecalciferol vs ergocalciferol, (6) dose ≥ 800 UI vs ≤ 800UI	Eficácia da suplementação com vitamina D na prevenção de quedas no idoso	Vitamina D com dose 200 - 1000IU versus placebo: ↓ 14%, NNT = 15, RR 0,86; IC 95% [0,79 - 0,93] (1) RR 0,79, IC 95% [0,69 - 0,92] (2) RR 0,83, IC 95% [0,75 - 0,92] (3) RR 0,77, IC 95% [0,62 - 0,97] (4) RR 0,86 IC 95% [0,78 - 0,94] (5) RR 0,80, IC 95% [0,69 - 0,93] vs RR 0,89, IC 95% [0,80 - 1,00] (6) RR 0,80, IC 95% [0,70 - 0,91] vs RR 1,01, IC 95% [0,85 - 1,20]	1
RS-MA (26 ECA)	Murad et al, 2011 (The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis) ¹⁷	n = 45782 (media 76 anos idade)	Rever evidência acerca da suplementação com vitamina D na prevenção de quedas	Vitamina D com dose 600-1000UI versus placebo: RR 0,86; IC 95% [0,77-0,96] Relação estatisticamente significativa entre a ↓ risco quedas e suplementação conjunta com cálcio	1

RS-MA: revisão sistemática com meta-análise; ECA: ensaio clínico aleatorizado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NNT: number need to treat; NE: nível de evidência

risco para quedas nos idosos e poder explicar a predisposição para quedas nesta faixa etária. A análise com gráfico de funil sugere a presença de viés de publicação, apontando erro na tendência dos resultados.

A RS de Gilbert T *et al*²² incluiu quatro ECA, num total de 3717 indivíduos. Estes decorreram em diferentes países, com origens étnicas e exposição a comprimentos de luz diferentes, o que influencia a síntese de vitamina D no organismo. Para além disso, é colocada a hipótese de um potencial viés de publicação. Contudo, devido a suporte técnico limitado, não foi realizada a análise de viés não tendo sido possível excluir a sua existência.

O estudo de Gillespie *et al*²³ constituiu uma atualização da primeira RS publicada pela Cochrane em 2009, sobre intervenções preventivas de quedas nos idosos, que considerava 159 ECA e 79193 indivíduos com mais de 65 anos. Foram incluídos mais quatro ECA mas os resultados permanecem semelhantes. A vitamina D não reduziu a taxa de quedas ou o risco de queda independentemente do facto dos ensaios terem recrutado apenas pessoas com maior risco de queda. No entanto, a análise de subgrupos mostrou que a suplementação pareceu efetiva na redução da taxa de quedas e risco de queda nos indivíduos com menores níveis de vitamina D *a priori*. Os autores seguiram uma metodologia

Tabela 4. Resultados de meta-análise

Desenho do estudo	Referência	População/Intervenção	Objetivo primário	Resultados	NE
MA (9 ECA)	Jackson et al, 2007 (The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis) ¹⁸	n= 6646 : Vitamina D3 + cálcio vs placebo n=6408 : Vitamina D3 vs placebo (1) apenas mulheres pós-menopausa	Avaliar o efeito da Vitamina D3 no risco de queda e fraturas	Em quedas: Vitamina D3 vs placebo: RR 0,88 IC 95% [0,78 - 1,00] (1) RR 0,92 IC 95% [0,75 - 1,12]	2
MA (8 ECA)	Bischoff-Ferrari et al, 2009 (Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials) ¹⁹	n = 2426 Vitamina D 700-1000 IU vs 200-600 IU Formas ativas de vitamina D (com ou sem cálcio) vs placebo	Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina D e com formas ativas de vitamina D (com ou sem cálcio) na prevenção de quedas em idosos	Vitamina D 700 - 1000 IU vs 200 - 600 IU: ↓ 19% RR 0,81, IC 95% [0,71 - 0,92] Formas ativas de vitamina D (com ou sem cálcio) vs placebo: ↓ 22% RR 0,78, IC 95% [0,64 - 0,94]	1
MA (9 ECA)	Zheng YT et al, 2015 (A Meta-Analysis of High Dose, Intermittent Vitamin D Supplementation among Older Adults) ²⁰	n = 22012 (10950 no grupo que recebeu suplementação com vitamina D e 11062 no grupo controle) O grupo tratado recebeu alta dose intermitente de vitamina D (> 100.000 IU) apenas ou em combinação com cálcio. O grupo controle não recebeu qualquer tratamento.	Avaliar a eficiência do tratamento em alta dose intermitente de vitamina D nas quedas, fraturas e mortalidade nos idosos.	Quedas em doentes tratados com alta dose intermitente de vitamina D apenas ou em combinação com cálcio vs grupo controle: RR 1,02, IC 95% [0,96 - 1,08]	2
MA (18 EO)	Annweiler et al, 2015 (Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step') ²¹	n = 80 to 2957/ estudo	Determinar (1) efeito da diferença de concentração de 25 OHD entre idosos que caíem e os que não caíem (2) risco de queda de acordo com a concentração de 25 OHD	(1) Concentração de 25 OHD 0,33 DP mais baixo em idosos que caíem: RR 0,33, IC 95% [0,18 - 0,47] (2) O risco de quedas foi inversamente proporcional à concentração de 25 OHD: RR 0,97, IC 95% [0,96 - 0,99]	2

MA: meta-análise; RS: revisão sistemática; EO: estudos observacionais; ECA: ensaio clínico aleatorizado; 25 OHD: 25-hidroxivitamina D; DP: desvio-padrão; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NE: nível de evidência

Tabela 5. Resultados da revisão sistemática

Desenho do estudo	Referência	População/Intervenção	Objetivo primário	Resultados	NE
RS (4 ECA)	Gilbert T et al, 2011 (Association Between Vitamin D Dosing Regimen and Fall Prevention in Long-term Care Seniors) ²²	n = 3717 Dose diária de Vitamina D (800-1000 IU) vs dose supraterepéutica intermitente (em prevenção de quedas) idade ≥ 75 anos	Determinar (1) a taxa de quedas e (2) o número de idosos que caíem	(1) RR 0,56, IC 95% [0,33 - 0,93] - ↓ significativa em 44%. A dose diária de vitamina D é mais eficaz do que as doses supraterepéuticas trimestrais na redução da taxa de queda. (2) RR 0,98, 95% IC [0,89 - 1,09] - ↓ 2% no número de idosos que caíem, estatisticamente não significativo.	2
RS (159 ECA)	Gillespie et al, 2012 (Interventions for preventing falls in older people living in the community) ²³	n = 79193 Idade ≥ 65 anos (1) taxa de quedas (2) Vitamina D e risco de queda	Avaliar o efeito da vitamina D na redução da incidência de quedas em idosos	Idosos suplementados com Vitamina D vs placebo: (1) RR 1,00, IC 95% [0,90 - 1,11] (2) RR 0,96, IC 95% [0,89 - 1,03]	1

RS: revisão sistemática; ECA: ensaio clínico aleatorizado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NE: nível de evidência

Tabela 6. Resultados de ensaio clínico aleatorizado

Desenho do estudo	Referência	População/Intervenção	Objetivo primário	Resultados	NE
ECA	Duval DT et al, 2017 (Vitamin D and the Mechanisms, Circumstances and Consequences of Falls in Older Adults: A Case-Control Study) ²⁴	n = 216 72 casos vs 144 controlos	Determinar (1) se os idosos que caíram tinham menor concentração sérica de 25OHD do que aqueles sem história de quedas; (2) se a concentração sérica de 25OHD estava associada a mecanismos, circunstâncias e consequências específicas de quedas.	(1) RR = 4,03, p = 0,014 (2) Hipotensão ortostática: 68,8% vs 33,3%, p = 0,039; história recorrente de quedas: 85% vs 50%, p = 0,002	1

RS: revisão Sistemática; ECA: ensaio clínico aleatorizado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NE: nível de evidência; 25 OHD: 25-hidroxivitamina D

rigorosa com pesquisa reprodutível em várias bases de dados, pelo que o viés de publicação foi minimizado.

O ECA de Duval DT *et al*²⁴ incluiu 216 indivíduos, num estudo de caso-controlo: 72 casos e 144 controlos. Este estudo, após ajuste dos fatores confundidores com atenuação de viés de medição, revelou que a deficiência de vitamina D está associada a quedas nos idosos. Nos idosos com deficiência de vitamina D e que caíram, encontrou-se maior prevalência de hipotensão ortostática e da recorrência de quedas, sugerindo que a vitamina D pode influenciar as condições predisponentes à queda e não a queda por si só. No entanto, como todos os participantes deste estudo eram idosos frágeis internados, não pode excluir-se que o resultado esteja influenciado por concentrações relativamente baixas de vitamina D, o que constitui um viés de seleção neste estudo.

Nesta revisão baseada na evidência foram incluídos nove estudos, publicados no período definido, que respondem à pergunta PICO estabelecida pelas autoras, no entanto estão em curso alguns ECA (VITAL, DO-HEALTH, D-HEALTH, FIND), cujos objetivos dizem respeito a questões ainda por esclarecer nesta e noutras temáticas associadas à suplementação com vitamina D.

Conclusão

Os resultados obtidos mostram que a suplementação com vitamina D parece estar associada a uma diminuição do risco de quedas nos idosos (Força de Recomendação B). A heterogeneidade dos estudos, relativamente às doses utilizadas e à população estudada, é uma limitação desta revisão.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

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

Ethical Disclosures

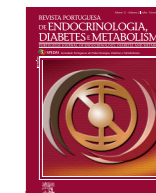
Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

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

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Injury prevention & control: traumatic brain injury & concussion. TBI: get the facts. 2017. [accessed Dec 2017] Available from: https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html
- Burns ER, Stevens JA, Lee R. The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults - United States. J Safety Res. 2016;58:99-103. doi: 10.1016/j.jsr.2016.05.001.
- Bradley SM. Falls in older adults. Mt Sinai J Med N Y. 2011;78:590-5.
- European Association for Injury Prevention and Safety Promotion, (EuroSafe). EuroSafe: Injuries in the European Union, Summary on injury statistics 2012-2014, Amsterdam 2016. 2016. [accessed Dec 2017] Available from: http://www.bridge-health.eu/sites/default/files/EuroSafe_Master_R4_SinglePage_12102016%20%281%29.pdf
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Acidentes domésticos e de lazer: resultados do sistema de vigilância EVITA apurados para o período 2013-2015 [accessed Dec 2017] Available from: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4718/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N18_2017_artigo10.pdf
- World Health Organization. WHO global report on falls prevention in older age. Geneva: WHO; 2008.
- Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? JAMA. 2007;297:77.
- Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med. 2003;348:42-9. doi: 10.1056/NEJMc020719.
- Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons: AGS/BGS Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls. J Am Geriatr Soc. 2011;59:148-57.
- Fabbriani G, Pirro M, Leli C, Cecchetti A, Callarelli L, Rinonapoli G, et al. Diffuse musculoskeletal pain and proximal myopathy: do not forget hypovitaminosis D. JCR J Clin Rheumatol. 2010;16:34-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181c3b2c0.
- Bolland MJ, Grey A, Cundy T, Reid IR. Defining vitamin D deficiency. N

- Z Med J. 2007;120:U2760.
12. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet*. 1976;307:626–9.
 13. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil*. 2010;7:50. doi: 10.1186/1743-0003-7-50.
 14. Direção Geral de Saúde. Circular Informativa: Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. Lisboa: DGS; 2008.
 15. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician*. 2004;69:548–56.
 16. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis: vitamin d and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1299–310. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x.
 17. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2997–3006.
 18. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM*. 2007;100:185–92.
 19. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
 20. Zheng YT, Cui QQ, Hong YM, Yao WG. A Meta-analysis of high dose, intermittent vitamin d supplementation among older adults. *PLoS One*. 2015;10:e0115850. doi: 10.1371/journal.pone.0115850.
 21. Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step'. *J Intern Med*. 2015;277:16–44. doi: 10.1111/joim.12250.
 22. Chua GT, Wong RY. Association between vitamin D dosing regimen and fall prevention in long-term care seniors. *Can Geriatr J*. 2011;14:93–9. doi: 10.57700/cgj.v14i4.23.
 23. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.
 24. Duval DT, Paré P-Y, Gautier J, Walrand S, Dinomais M, Annweiler C. Vitamin D and the mechanisms, circumstances and consequences of falls in older adults: A case-control study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:1307–13. doi: 10.1007/s12603-016-0857-0.



Caso Clínico

Giant Adrenal Adenoma Presenting as Cushing Syndrome

Ana Margarida Monteiro^a, Marta Alves^a

^aEndocrinology Department, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/Recebido: 2017-08-09

Accepted/Aceite: 2018-06-20

Online: 2018-08-31

Keywords:

Adrenocortical Adenoma
Adrenal Gland Neoplasms
Cushing Syndrome
Hyperandrogenism

Palavras-chave:

Adenoma Adrenocortical
Hiperandrogenismo
Neoplasias da Glândula Adrenal
Síndrome de Cushing

A B S T R A C T

We present a case of a 37-years-old male with progressive facial flushing, hair growth in dorsal and lumbar back, easy bruising and diminished libido. The laboratorial workup revealed an adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome and elevated levels of testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione. Computed tomography scan demonstrated a 10 cm, regular and well-defined lesion in the right adrenal with a heterogeneous pattern of density. The patient was submitted to a right adrenalectomy and the histological exam described a benign lesion without any Weiss criteria.

This case represented a clinical challenge due to the overlapping of biochemical and imaging characteristics that prevented a final pre-surgical diagnosis. As histologic criteria can be misleading, long-term follow-up is advisable. So far, the patient is asymptomatic without clinical evidence of hypercortisolism and/or hyperandrogenism.

Adenoma Adrenal Gigante como Manifestação de Síndrome de Cushing

R E S U M O

Apresentamos um caso de um homem de 37 anos de idade com rubor facial progressivo, aumento de pilosidade dorso-lombar, equimoses fáceis e diminuição da libido. O estudo laboratorial revelou síndrome de Cushing independente de hormona adrenocorticotrófica e níveis elevados de testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e androstenediona. A tomografia computadorizada demonstrou uma lesão de 10 cm na adrenal direita, de bordos regulares e bem definida e com um padrão de densidade heterogéneo. O doente foi submetido a adrenalectomia direita e o exame histológico revelou uma lesão benigna sem critérios de Weiss presentes.

Este caso representou um desafio clínico devido à sobreposição de características bioquímicas e imagiológicas que impediram um diagnóstico final pré-cirúrgico. Uma vez que os critérios histológicos podem apresentar falhas, o acompanhamento a longo prazo é aconselhável. Até agora, o doente está assintomático sem evidência clínica de hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenismo.

Introduction

Cushing syndrome (CS) is a rare disorder caused by prolonged exposure to excess glucocorticoids. It is associated to an increased morbidity and mortality due to the cardiovascular, thrombotic, metabolic, infectious and musculoskeletal complications.¹ Although the worldwide epidemiology has not been fully determined, it has an estimated prevalence of around 40 cases per

million and an estimated incidence of 0.7 to 2.4 cases per million per year.^{2,3}

CS clinical presentation reflects the consequences of body exposure to hypercortisolism, including nonspecific alterations such as obesity, hypertension, mood changes, and more unique signs such as proximal muscle wasting, round and erythematous face, cervical fat accumulation, purple striae and easy bruising. Signs and symptoms presentation and severity varies according to the extent and duration of cortisol excess. Typically, adrenocortical carcinoma is characterized by rapid attainment of very high cortisol levels and severe clinical signs while adenomas present a milder glucocorticoid hypersecretion and a more indolent course.⁴

CS englobes two main etiologies - adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent (pituitary or ectopic ACTH secretion) and

^a Autor Correspondente.

Correio eletrónico: anamargaridacmonteiro@gmail.com (Ana Margarida Monteiro)
Endocrinology Department, Hospital de Braga

Rua das Sete Fontes

4710-243 Braga

Portugal

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

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ACTH-independent (adrenal disorders). Adrenal causes of CS include both tumoral and genetic disorders. Tumors arising from the zona fasciculata of the adrenal cortex are responsible for 20% of endogenous CS in adults. Two-thirds of these neoplasms are adrenal adenomas and the remainder adrenocortical carcinomas. Age and gender distribution vary slightly between the different adrenal etiologies of CS, with adrenal adenoma occurring mostly in young adults and females.⁵

In adrenal CS, autonomous cortisol secretion by the adrenal glands will inhibit corticotropin releasing hormone (CRH), vasopressin and ACTH secretion. Measurement of serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), testosterone, androstenedione and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) may aid in the distinction between benign and malignant adrenal tumors, as they are commonly low in adrenal adenoma and elevated in adrenal carcinoma.⁵

Although the clinical and chemical features may aid in differential diagnosis, there is a wide overlap between adrenal adenoma, carcinoma and hyperplasia. Accordingly, the etiology of adrenal CS is usually established by imaging of the adrenal glands. Adrenal tumors are easily detectable on computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) and the imagiological characteristics permit, in most of the cases, to differentiate the two entities. On CT images, an adrenal adenoma is suggested by the presence of a regular border, a maximum size measurement less than 4 cm, homogeneity of the lesion and an unenhanced density of less than 10 Hounsfield units (HU). Also, pre-contrast attenuation value of less than 10 HU on CT is suggestive of a lipid-rich tumor composed of benign steroidogenic cells. It has been demonstrated that a pre-contrast density below 10 HU has 98% specificity to diagnose an adenoma with a sensitivity of 71%. Approximately 30% of adrenal adenomas are lipid-poor, resulting in a higher pre-contrast attenuation value, which accounts for the lower sensitivity. However, many of these lipid-poor adenomas will be identified by rapid washout after contrast administration.⁶ In contrast, adrenocortical carcinomas are typically larger, often show evidence of necrosis on enhanced CT scans and have poor contrast washout because of capillary leakage. Also, they frequently present with spread to adrenal or renal veins and distant metastatic disease.⁷

Currently, no single imaging method can determine unequivocally a localized adrenal mass as an adrenocortical carcinoma. It has been shown that positron emission tomography with 18fluodeoxyglucose (18FDG-PET) is highly valuable in

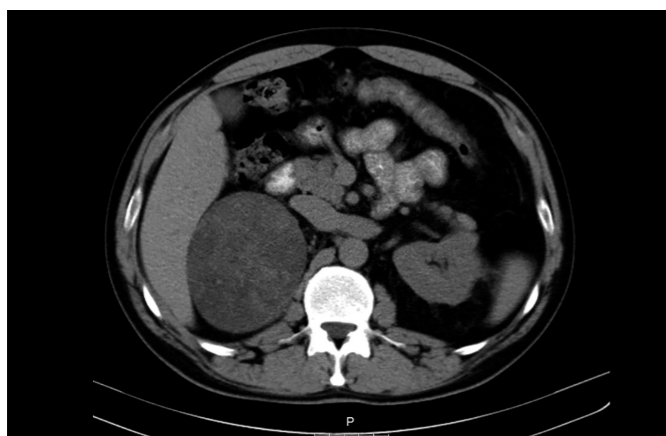


Figure 1. Non-contrast CT scan showing right adrenal mass with 10 cm maximum diameter (transverse section)

patients with suspected carcinoma undetermined by conventional imaging as high uptake of 18FDG indicates malignancy. However, some benign adenomas or pheochromocytomas also show uptake of 18FDG.⁸

An accurate diagnosis is critical, because the prognosis, follow-up and therapeutic strategy for adrenocortical carcinomas are very different from an adrenal adenoma. Nevertheless, it is difficult in some cases to distinguish malignant from benign cortical tumors accurately through clinical characteristics or histological criteria. Although data generated by molecular genetic techniques has undoubtedly made important contributions to the pathologic evaluation of adrenocortical neoplasms, at present, histologic assessment as defined by the Weiss system remains the mainstay for the diagnosis of adrenocortical carcinoma in the adult population.^{9,10} However, score systems have pitfalls and it has been published that up to 9% of the original adrenocortical tumors pathologic diagnosis were changed upon revision.¹¹

Case Report

A 37-year-old male with a 7-year history of hypertension and unexplained erythrocytosis was referred to our Endocrinology department due to suspected hypercortisolism. He reported progressive facial flushing, hair growth in dorsal and lumbar back, easy bruising and diminished libido for 4 years.

He was medicated with nebivolol 2.5 mg/day, telmisartan 80 mg/day and chlorthalidone 12.5 mg/day. The patient denied taking medication with corticosteroids.

On physical examination, he was overweight (body mass index of 26 kg/m²) and hypertensive. Also, he had rounded face, facial plethora, frontal alopecia, cervical fat pad and ecchymosis on right limb.

Investigations

The laboratory workup revealed an elevated 24-hour urinary cortisol (4004.76 ug/24h; NR: 55.5–286.6 ug/24h), a non-detectable ACTH (< 5.0 pg/mL; NR: < 46 pg/mL) and a non-suppressible cortisol secretion after 1 mg dexamethasone suppression (31.02 ug/dL). Loss of circadian pattern cortisol secretion was confirmed (27.41 ug/dL in early morning and 28.55 ug/dL at midnight).

Total testosterone (943.59 ng/dL; NR: 241–827 ng/dL), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) (1763.00 ug/dL; NR: 80–560 ug/dL), androstenedione (> 10.0 ng/mL; NR 0.6–3.1 ng/



Figure 2. CT scan contrast-enhancing showing right heterogeneous adrenal mass with 10 cm maximum diameter (transverse section)

mL) and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) (6.27 ng/mL; NR: 0.48–3.5 ng/mL) were elevated. Estradiol levels were in the upper limit value (149.26 pmol/L; NR: <146.1 pmol/L). Aldosterone, renin, urinary catecholamines and metanephrines and thyroid function were normal.

The abdominal CT scan showed a 10 cm length lesion in the right adrenal with regular and well-defined borders (Figs 1, 2 and 3). The lesion was heterogeneous with slightly denser areas and others with low density, even with some negative attenuation values, however the reported density was 13 Hounsfield units (HU). After intravenous contrast injection, multiple vessels gained contrast within the nodule areas and there were areas with slight contrast gain and others remained hypodense, admitting the possibility of necrotic areas. The delayed contrast washout was inferior to 50%. No calcifications were visualized.

Treatment

The patient was submitted to a laparoscopic right adrenalectomy without complications. The histological examination described a capsulated nodular formation of 359 g and 10.5 x 7.5 x 6.9 cm length. The outer surface was smooth and was partly surrounded by adipose tissue. It was soft, yellowish and compact. The neoplasm was composed of nests of large cells with rounded, irregular and hyperchromatic nucleus. Some nucleoli were visible. The cytoplasm was ample and clarified (> 25% of all cells) or eosinophilic and with well-defined limits. Polymorphism was focally marked. The maximum number of observed mitotic figures was 2 per 50 fields of high amplification. Figures of atypical mitosis, capsule invasion, venous invasion and tumor or sinusoidal type of necrosis were not observed. The proliferative index (Ki67) was very low (< 1%).

Outcome and follow-up

The patient started glucocorticoid replacement in the perioperative period and, despite the gradual decrease in hydrocortisone dosage, he persistently complained of fatigue for about twelve months. Eighteen months after surgery, the pituitary-adrenal axis has recovered, and he stopped hydrocortisone



Figure 3. CT scan contrast-enhancing showing right heterogeneous adrenal mass with 10 cm maximum diameter (coronal section)

treatment. Two years after surgery he is asymptomatic, and the levels of cortisol and androgen are normal. The arterial blood pressure is controlled without drugs and he has lost 10 kg.

Discussion

Adrenal adenomas secreting both cortisol and androgens have been described, however tumor dimensions reported were up to 6 cm.^{12–15} To our knowledge this is the first case report of a giant benign adrenal adenoma secreting both cortisol and androgens.

This case represented a challenge for the differential diagnosis between adrenal adenoma and carcinoma.

Despite the parallel in clinical and biochemical features between adrenal adenoma and carcinoma, serum androgens concentrations are generally subnormal in patients with adrenal CS caused by benign adenomas. In contrast, androgen hypersecretion in patients with CS is usually indicative of malignancy.^{5,16} The reduced adrenal androgen synthesis in these patients results from pituitary ACTH secretion suppression by chronic hypercortisolism. This leads to atrophy of both peritumoral adrenocortical tissue and the cortex of the contralateral adrenal gland. Therefore, there is a reduction of androgenic steroidogenesis in those tissues. Conversely, carcinomas often secrete a combination of cortisol and androgens and their precursors.^{5,8,16}

However, it has been described that hormonal concentrations have a limited value in predicting malignancy and adrenal adenomas can also produce testosterone, DHEA-S and androstenedione.^{5,16,17} Kamenicky and his colleagues have demonstrated that patients with cortisol secreting adenomas also secrete small amounts of androgens that normalized after removal of the tumor.¹⁶ Previously, Sakai *et al* have suggested that the high levels of adrenal androgens in patients with adrenal CS secondary to benign cortical adenomas may be explained by high concentration of cytochrome b5.¹⁸ Cytochrome b5 plays an important role in determining the activity ratio of CYP17 towards 17,20-lyase activity, expressed in the zona fasciculata and reticularis of the adrenal cortex, promoting the adrenal androgen production.^{19,20} Other key enzymes involved in adrenal androgenic steroidogenesis is *SULT2A1* and *HSD3B2*, which are both expressed in cortisol-producing tumors.¹⁶ The former converts DHEA into DHEA-S in the zona reticularis and the latter catalyzes the conversion of 3β-hydroxy-5-ene steroids to 3-keto-4-ene steroids, permitting the adrenal gland to synthesize progesterone and 17-OHP in the zona fasciculata and androstenedione (from DHEA) in the zona reticularis of the adrenal cortex.¹⁹

The described adrenal lesion presented imagiological characteristics that favored a benign lesion such as the regular and well-defined borders, the presence of negative attenuation values regions and the absence of calcifications. Moreover, the lesion did not invade adjacent structures and no lymph nodes were visualized. Although, the size of the lesion and the presence of multiple vessels that captured contrast and the poor contrast washout associated with capillary leakage could predict a malign lesion. The heterogeneity of the mass due to intra-tumoral necrosis or cystic degeneration while extremely frequent in adrenocortical carcinoma, may be encountered also in degenerated adenomas, so are not absolute criteria.²¹

Although without a definitive pre-surgical diagnosis, the patient was submitted to a right adrenalectomy. The benign nature of the lesion, demonstrated by the absence of Weiss criteria in histological examination, guided the subsequent management. However, according to the published literature, scoring system as

Weiss criteria can be misleading. The patient maintains regular follow-up visits with hormonal measurements to assure disease remission.

Conclusion

This case represents the first described case of Cushing syndrome and hyperandrogenism caused by a benign 10 cm adrenal lesion with potential malign characteristics in laboratory and imagiological workup.

The authors intent to recall that hormonal measurements and tumor size are important markers of the potential malignancy of adrenal masses, but the definitive diagnosis is made by histological examination. However, histologic criteria can be misleading in these lesions and long-term follow up is advisable.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

References

- Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;1734:M133–57. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
- Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4: 611–29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology

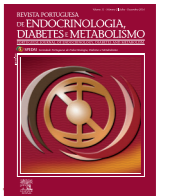
and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281–93. doi: 10.2147/CLEPS44336.

- Nieman LK. Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M33–8. doi: 10.1530/EJE-15-0464.
- Cavagnini F, Giraldi FP. Adrenal Causes of Cushing's Syndrome. In: Jameson L, De Groot LJ, Kretser D, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2016. p. 1775–809.
- Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, et al. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:325–32. doi: 10.1530/EJE-15-0036.
- Wong KK, Francis IR, Hussain HK, Cho KK, Gross MD. Adrenal Gland Imaging. In: Jameson L, De Groot LJ, Kretser D, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2016. p. 1841–61.
- Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma. In: Jameson L, De Groot LJ, Kretser D, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al, editor. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2016. p. 1862–70.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol.* 2009;40:757–68. doi.org/10.1016/j.humpath.2009.03.010.
- Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: A study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64:567–76. doi: 10.1111/his.12283.
- Duregon E, Volante M, Bollito E, Goia M, Buttigliero C, Zaggia B, et al. Pitfalls in the diagnosis of adrenocortical tumors: A lesson from 300 consultation cases. *Hum Pathol.* 2015;46:1799–807. doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.012.
- Tanaka S, Tanabe A, Aiba M, Hizuka N, Takano K, Zhang J, et al. Glucocorticoid- and androgen-secreting black adrenocortical adenomas: unique cause of corticotropin-independent Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2017;17:e73–8.
- Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, et al. Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and polycystic ovaries in a middle-aged woman with virilizing adrenocortical adenoma complicated with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:65–9. doi: 10.1007/BF03347398.
- Ghazi AAM, Mofid D, Rahimi F, Sadeghi-Nejad A. Cortisol and estradiol secretion by a benign virilizing adrenocortical tumor in a prepubertal girl. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:235–8.
- Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Misawa H, Kanda K, et al. Virilizing adrenocortical adenoma with Cushing's syndrome, thyroid papillary carcinoma and hypergastrinemia in a middle-aged woman. *Endocr J.* 2003;50:179–87.
- Kamenicky P, Houdoin L, Ferlicot S, Salenave S, Brailly S, Droupy S, et al. Benign cortisol-secreting adrenocortical adenomas produce small amounts of androgens. *Clin Endocrinol.* 2007;66:778–88. doi 10.1111/j.1365-2265.2007.02810.x.
- Vamvakidis K, Markou A, Tsigou K, Papadogias D, Kossyvakis K, Kounadi T, et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones.* 2005;4:226–30.
- Sakai Y, Yanase T, Takayanagi R, Nakao R, Nishi Y, Haji M, et al. High expression of cytochrome b5 in adrenocortical adenomas from patients with Cushing's syndrome associated with high secretion of adrenal androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1286–90. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496319.
- Turcu A, Smith JM, Auchus R, Rainey WE. Adrenal androgens and androgen precursors: definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr Physiol.* 2015;4:1369–81. doi: 10.1002/cphy.c140006.
- Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108:281–6. doi: 10.1016/j.jsmb.2007.09.015.
- Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of adrenal nodules. *Am J Roentgenol.* 2017;208:1206–17. doi: 10.2214/AJR.16.17758.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Spontaneous Vertebral Fractures in a Young Patient with ACTH-Independent Hypercortisolism

Bernardo Dias Pereira^a, Tiago Nunes da Silva^a, Luísa Raimundo^a

^a Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, E.P.E, Almada, Portugal.



INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:
Received/Recebido: 2017-05-16
Accepted/Accepte: 2018-07-08
Online: 2018-08-31

Keywords:
Fractures, Spontaneous
Glucocorticoids
Lumbar Vertebrae
Cushing Syndrome

A B S T R A C T

Osteoporosis at a young age should prompt clinicians to search for secondary causes, namely endogenous Cushing's syndrome. This very rare disease leads to high levels of glucocorticoids and prone patients to fractures, mainly in the vertebrae. Herein we present a young patient with osteoporosis and spontaneous vertebral fractures due to ACTH-independent Cushing's syndrome. A 46 year-old male with a 2-year history of osteoporosis presented with extremely painful thoracic hyperkyphosis and florid features of Cushing's syndrome, confirmed biochemically and by imaging as ACTH-independent hypercortisolism. Dual-energy X-ray absorptiometry revealed total Z-scores in the lumbar spine and femoral of -1.9 SD and -2.3 SD, respectively. Spinal magnetic resonance imaging revealed multiple vertebral fractures with focal thoracic medullar edema. Surgical excision of an adrenal adenoma and medical therapy with bisphosphonates led to remission of all Cushing's associated comorbidities and to a remarkable improvement in dual-energy X-ray absorptiometry, mainly in the lumbar spine (total Z-score 0.4 SD). Endogenous Cushing's syndrome should always be thought in the context of severe osteoporosis at a young age. The delivery of the best therapy for osteoporosis in this context depends on its recognition.

Fracturas Vertebrais Espontâneas num Doente Jovem com Síndrome de Cushing ACTH-Independente

R E S U M O

A osteoporose em idade jovem deve alertar os clínicos para a investigação de causas secundárias, nomeadamente a síndrome de Cushing endógena. Esta doença rara causa níveis elevados de glucocorticóides e susceptibiliza os doentes a fracturas ósseas, maioritariamente nas vértebras. Apresentamos um caso clínico de um doente jovem com osteoporose e fracturas vertebrais espontâneas no contexto de síndrome de Cushing ACTH-independente. Homem de 46 anos, com história com 2 anos de evolução de osteoporose, com hipercefise torácica dolorosa e sinais clínicos marcados de síndrome de Cushing. Esta foi confirmada por bioquímica e imagiologia como síndrome de Cushing ACTH-independente. A densitometria óssea revelou *Z-scores* totais na coluna lombar e no fémur de -1,9 DP e de -2,3 DP, respectivamente. A ressonância magnética da coluna vertebral revelou múltiplas fracturas vertebrais e edema medular torácico focal. A excisão cirúrgica de um adenoma da suprarrenal e a terapêutica médica com bifosfonatos levaram à remissão de todas as comorbilidades associadas à síndrome de Cushing e a uma melhoria marcada da densitometria óssea, maioritariamente na coluna vertebral lombar (*Z-score* total de 0,4 DP). A síndrome de Cushing endógena deve ser sempre ponderada em contexto de osteoporose grave em idade jovem. A aplicação da melhor estratégia terapêutica para a osteoporose neste contexto depende do seu reconhecimento clínico.

Palavras-chave:
Fraturas Espontâneas
Glucocorticóides
Síndrome de Cushing
Vértebras Lombares

^a Autor Correspondente / Corresponding Author.
E-mail: bern1981@gmail.com (Bernardo Pereira)
Serviço de Endocrinologia e Nutrição 5º piso nascente
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPER
Avenida D. Manuel I, Matriz
9500-370 Ponta Delgada
Portugal
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439>
© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Endogenous Cushing's syndrome (ECS) affects 2:1 000 000 inhabitants per year.¹ It is usually caused by an abnormal ACTH secretion from a pituitary lesion, and less frequently by an independent adrenal overproduction of cortisol.² This entity leads to excessive glucocorticoid exposure and to a wide set of clinical features. Some of the most discriminatory features are facial plethora, reddish purple striae, easy bruising, proximal myopathy and osteoporosis at a young age.¹ Fifty percent of patients with ECS develop osteoporosis, and the vast majority are prone to fractures, mainly in the vertebrae.³

Case Report

A 46-year-old Caucasian male was referred to our department with a 10 year-history of hypertension, to perform a screen for endocrine causes of hypertension. He also had a 10 year-history of uncontrolled back pain and muscle weakness. Past medical history was relevant for osteoporosis diagnosed 2 years before the referral and chronic obstructive pulmonary disease. He was on inhaled fluticasone for 1 year, lisinopril 10 mg/day, amlodipine 10 mg/day and calcium plus vitamin D supplements.

Physical examination was remarkable for a blood pressure of 190/119 mmHg, facial plethora, central obesity, extremely painful



Figure 1. Spinal magnetic resonance imaging: sagittal T2 gadolinium enhancement showing multiple vertebral fractures and medullar edema at the level of the 6th thoracic vertebrae (white arrow).

thoracic hyperkyphosis, proximal muscle weakness in the upper and lower limbs, bruising and thin skin. Biochemical evaluation revealed pre-diabetes *mellitus* (glucose 6.5 mmol/L / 118 mg/dL; reference: 3.5-6.1 mmol/L / 70-110 mg/dL), hypertriglyceridemia (4.9 mmol/L / 404 mg/dL; reference: <1.7 / 150 mg/dL), high free 24-hour urinary cortisol in two instances (604.2 and 501.7 mmol/d / 218 and 181 ug/dL; reference: 27.7-166.4 mmol/d / 10-60.3 ug/dL) and high morning serum cortisol after an overnight dexamethasone suppression test (607.2 mmol/L / 22 ug/dL; reference: <5 mmol/L / 1.8 ug/dL). Adrenocorticotrophic hormone (ACTH; <1.1 pmol/L / <5 pg/mL; reference: <11 pmol/L / <50 pg/mL) was suppressed, consistent with ACTH-independent hypercortisolism. Abdominal computerized tomography revealed a well-defined, hypodense, 3 cm lesion in his left adrenal gland suggestive of an adenoma. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) showed Z-scores in the lumbar spine and total hip 20% and 36% below the expected score for his age, respectively (Table 1). Spine X-ray revealed lordosis and scoliosis with a decrease in height in dorsal (D7, D8, D11, D12) and lumbar vertebrae (L1). Spinal magnetic resonance imaging revealed multiple vertebral fractures with medullar edema at the level of the 6th thoracic vertebrae (Fig. 1). Due to a normal neurological examination, the patient was elected for conservative management and started on alendronate 70 mg plus cholecalciferol 5800 UI/week and elemental calcium 500 mg/day. A left adrenalectomy was performed and pathology revealed an adrenocortical adenoma. The patient started on hydrocortisone (10 mg at waking, 5 mg at lunch and 5 mg at 17h00), which was maintained for 5 years due to low serum cortisol levels (higher peak: 187.7 mmol/L / 6.8 ug/dL) at annual short Synacthen test (inhaled fluticasone was stopped 15 months after surgery). After 5 years of remission, the patient maintains minimal back pain elicited by exercise. He has normal hemodynamic, glucose and lipid profiles, remaining only on biphosphonate therapy, calcium and vitamin D supplements. A significant improvement in DEXA Z-scores was also seen, mainly in the bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (Table 1).

Discussion

Factors contributing to secondary osteoporosis are present in 30% of post-menopausal women and in 50% - 80% of men.⁴ Thus, it is always worth to consider its presence, particularly in unusual clinical scenarios.^{1,4} ECS should always be suspected when osteoporosis is diagnosed at a young age, especially when the most discriminatory features of this syndrome coexist.¹ In

Table 1. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in the preoperative and postoperative periods: Z-scores in the central lumbar spine and femoral neck.

Region	Z-Score (SD [‡])	
	Preoperative period	Postoperative period [†]
L1	-0.2	0.1
L2	-2.2	-0.3
L3	-2.1	0.5
L4	-2.9	1.0
Total (L1-L4)	-1.9	0.4
Neck	-1.9	-1.6
Trochanter	Not measured	-1.8
Total	-2.3	-2.0

[‡]SD: standard deviation

[†]Five years post-surgery

one study, subclinical ECS was found in 10.8% of cases with severe osteoporosis where screening for hypercortisolism was performed.⁵

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is characterized by a rapid increase in bone resorption (3 to 9 months), followed by a progressive long-term suppression of bone formation. GIO occurs by both direct and indirect mechanisms. The main direct effects of glucocorticoids occur on osteoblasts. They suppress the proliferation and differentiation of osteoblast precursors (inhibition of Wnt/ β -catenin pathway; commitment of osteoblast progenitor cells to adipocytes - via peroxisome proliferator activator-receptor γ 2 and CCAAT enhancer binding protein signaling); increase apoptosis of osteoblasts and osteocytes - cells that sense and repair bone microdamage - (activation of caspase 3; inhibition of local production of IGF1); and inhibit the synthesis of type I collagen by osteoblasts (and the matrix available for new bone formation). Glucocorticoids increase the differentiation of osteoclasts (enhanced expression of RANK-L and M-CSF and decreased production of osteoprotegerin, an antagonist of RANK-L); and inhibit osteoclast apoptosis - leading to an increase in their life span -. Indirect effects are caused by decreased intestinal calcium absorption and increased renal calcium excretion through inhibition of vitamin D action; feedback inhibition of gonadotropins and decreased estrogen and testosterone levels.⁶ GIO affects mainly the vertebral bodies, due to a higher impact of glucocorticoids on trabecular bone, which predominates in the vertebrae.⁷ Importantly, the validity of measurements of BMD, as a predictor of fractures, has not been established in GIO.⁴ Hypercortisolism seems to impair bone microarchitecture more than density, and this might justify the increase in fractures at higher BMD values than expected⁷ (has also shown in our patient). In one study, 40% of eugonadal men with subclinical hypercortisolism had a fracture at normal or slightly reduced BMD.⁸ Methods that evaluate bone architecture instead of BMD, such as the trabecular bone score (TBS), may be more appropriate in the context of GIO. However, these techniques are not as widely available as DEXA, and this tool remains the standard method for evaluation of bone status in usual clinical practice.⁷ Thus, it is nowadays recommended that the BMD threshold to treat in the context of GIO should be at scores in the osteopenic range.⁴ The influence of inhaled fluticasone on the 5 years postoperative BMD of our patient (available preoperative BMD was determined 1 year previous to fluticasone treatment) is difficult to ascertain, as this treatment was suspended 15 months after surgery. Additionally, inhaled glucocorticoids have been inconsistently associated with detrimental effects on BMD in adults.^{4,9,10} Although patients with COPD have lower BMD and higher risk of fractures when compared with controls, inhaled glucocorticoids do not appear to have additional detrimental effects on these parameters.⁹

Identifying the cause of secondary osteoporosis is paramount to select the correct treatment, either medical, surgical or both,⁴ as illustrated in our case. Successful surgical therapy of ECS leads to a significant improvement in BMD 3 to 6 months after intervention, mainly in the lumbar spine.^{11,12} A considerable proportion (40%) of patients remain with BMD at the osteopenic range¹² but the majority of published data reported a limited follow-up time,^{11,12} which may hinder the evaluation of the true impact of ECS reversal in BMD. Considering the glucocorticoid effects on calcium and vitamin D metabolism described above, administration of supplemental calcium (1000 mg/day) and vitamin D (1000-2000 UI/day) to restore vitamin D levels above 40 ng/

mL are recommended.⁴ Alendronate, risedronate and zoledronic acid are indicated to prevent and treat GIO.⁴ They increase BMD in GIO, and alendronate and risedronate have shown to reduce the incidence of vertebral GIO-related fractures up to 48 weeks of treatment.¹³⁻¹⁵ Teriparatide is also indicated in the treatment of GIO. Although it is more effective than alendronate to increase BMD, its superiority in preventing GIO-related fractures remains to be proven in specifically designed study endpoints.⁴

From its subclinical forms to the full-blown syndrome, ECS should always be considered in the context of severe osteoporosis. The delivery of the best therapy for GIO depends on this recognition.

Acknowledgements / Agradecimentos

To Pedro Martins, Arq. (Câmara Municipal de Lagoa, São Miguel-Açores), for his valuable contribution to the Artwork.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

References

- 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. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen 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. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093
- Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12:151-6. doi: 10.11138/cmbm/2015.12.2.151

4. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118
5. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Int Med.* 2007;147:541-8.
6. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0
7. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2013;79:1-11. doi: 10.1111/cen.12189.
8. Chiodini I, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Ermetici F, et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol.* 2009; 70:208-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03310.x.
9. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int.* 2003;14: 179-90. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
10. Sutter SA, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14:106-13. doi: 10.1007/s11914-016-0308-1
11. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral density before and after cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study. *World J Surg.* 2008;32:890-6. doi: 10.1007/s00268-007-9394-7.
12. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2859-65.
13. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
14. Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, Patelli I, Bilezikian JP, Canalis E, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:53-8.
15. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2013;24:263-9. doi: 10.1007/s00198-012-2060-4.



Caso Clínico

Síndrome de Paragangliomas Familiares Tipo 1: Quando o Rastreio Genético Determina a Referenciação



Ana Coelho Gomes^a, Maria Raquel Carvalho^a, Catarina Machado^b, Maria João Bugalho^a

^a Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal.

^b Medical Genetics Service, Pediatrics Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido/Received: 2017-12-29

Aceite/Accepted: 2018-06-16

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Mutação

Neoplasias da Cabeça e Pescoço

Paraganglioma

Síndromes Neoplásicas Hereditárias

Succinato Desidrogenase

Keywords:

Head and Neck Neoplasms

Mutation

Neoplastic Syndromes, Hereditary

Paraganglioma

Succinate Dehydrogenase

R E S U M O

Introdução: A síndrome de paragangliomas familiares tipo 1 é caracterizada por paragangliomas causados por mutações germinais no gene *SDHD*.

Caso Clínico: Mulher de 46 anos, assintomática, referenciada à Consulta Externa de Endocrinologia por ser portadora de mutação IVS3 c.315-2A>C no gene *SDHD*. O caso index havia sido a sua irmã que apresentava paragangliomas cervicais múltiplos, aparentemente, secretores.

A ressonância magnética cervical revelou duas lesões sugestivas de paragangliomas e o octreoscan duas zonas de hiperfixação com topografia coincidente com as lesões documentadas pela ressonância magnética. O tumor cervical esquerdo de maiores dimensões foi excisado e a histologia confirmou o diagnóstico de paraganglioma.

Discussão: Descrevemos este caso clínico por: 1) ilustrar uma nova realidade que é a dos “doentes” detetados por rastreio genético; 2) por se associar a uma mutação splice-site, provavelmente uma mutação splice-acceptor (IVS3 c.315-2A>C), que se considera implicar um maior risco de feocromocitomas ou de paragangliomas simpáticos.

Familial Paraganglioma Syndrome Type 1: When Genetic Screening Determines Reference

A B S T R A C T

Introduction: The paraganglioma syndrome type 1 (PGL1) is characterized by paragangliomas, caused by germline mutations in the *SDHD* gene.

Case Report: 46 year-old woman, asymptomatic, referred to the Endocrinology outpatient department for being a carrier of the IVS3 c.315-2A>C mutation in the *SDHD* gene. The index case was her sister, who had apparently secretory multiple neck paragangliomas.

Neck magnetic resonance imaging revealed two masses suggestive of paragangliomas and the octreoscan identified two hot spot lesions, coincident to the masses described in the magnetic resonance imaging. The larger left neck mass was surgically removed and the histology confirmed the PGL diagnosis.

Discussion: We report this case due to: 1) the new reality that it highlights – the one of the “patients” detected by genetic screening; 2) the type of mutation co-segregating with the disease – a splice-site mutation, probably a splice-acceptor mutation (IVS3 c.315-2A>C), which carries an increased risk of pheochromocytomas or sympathetic paragangliomas.

* Author Correspondente / Corresponding Author.

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

Rua Cândido Capilé, 7, 2800-043 Almada

Portugal

[http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.](http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.1646-3439)

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos que derivam do sistema nervoso autonómico simpático ou parassimpático. Os primeiros são geralmente secretores de catecolaminas e têm uma distribuição ubiqüitária, os segundos são geralmente não funcionantes e a localização é maioritariamente cervical. Apresentam uma incidência de cerca de 1/300 000, são normalmente benignos, possuem um crescimento lento e cerca de 90% localizam-se nos paragânglios suprarrenais. Quando presentes nesta última localização, são designados por feocromocitomas. Relativamente aos tumores extra-suprarrenal, 85% localizam-se no abdómen, 12% no tórax e 3% na cabeça e pescoço.¹⁻⁴ Os PGLs da cabeça e pescoço são tumores raros que representam menos de 0,5% dos tumores da cabeça e pescoço; os do corpo carotídeo são os mais comuns seguidos pelos do *foramen* jugular e PGLs vagais.

Uma percentagem significativa dos PGLs cervicais são assintomáticos e a sua única manifestação é a presença de um tumor cervical. Menos vezes, pode haver compromisso dos pares cranianos VII, IX, X, XI e/ou XII e nesses casos estarem presentes déficits destes pares cranianos.^{3,4} Embora os PGLs sintetizem e armazenem catecolaminas, apenas cerca de 1% dos PGLs da cabeça e pescoço são funcionantes, ao contrário do que sucede com a maioria dos PGLs do tórax, abdómen e pélvis, quase sempre secretores e associados a hipertensão arterial (HTA).³⁻⁵

A excisão cirúrgica tem sido considerada a terapêutica de eleição para os PGLs cervicais. Contudo, dada a evidência crescente de que a radioterapia (quer fracionada convencional, quer *gamma knife*) previne o crescimento tumoral pelo menos ao nível do osso temporal e de que o crescimento tumoral mesmo sem intervenção pode ser quase negligenciável durante vários anos, a radioterapia e a vigilância médica têm sido preferidas em algumas partes do mundo.^{3,6,7}

A existência de PGLs familiares foi descrita pela primeira vez em 1933 por Chase.⁸ Atualmente, mutações da linha germinal em genes de suscetibilidade são encontradas em cerca de 35% de todos os doentes com PGLs,^{9,10} sendo as mutações nos genes que codificam as subunidades (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) da succinato desidrogenase (*SDHx*) as mais frequentes, seguidas por mutações nos genes von Hippel-Lindau (4% a 10%), *RET* (1% a 5%) e *NFI* (1% a 5%)¹¹ e mais raramente por mutações noutros

genes.¹²

Num estudo nacional,¹³ as mutações no gene *SDHD*, em doentes com PGLs cervicais, corresponderam a mais de 50% das mutações identificadas nos genes *SDHx*.

A enzima *SDH* catalisa a oxidação da succinato em fumarato no ciclo de Krebs na dependência de 4 subunidades e um co-fator (*SDHAF2*) que responde pela flavinação da subunidade A.¹⁴ Um mecanismo possível para a gênese tumoral mediada pelas variantes patogénicas é a geração de um ambiente pseudo-hipóxico intracelular, resultante de elevações celulares na concentração de succinato celular e/ou da produção aumentada de espécies reativas de oxigénio.¹⁵

São cinco as síndromes de PGLs familiares: tipo 1 (mutações *SDHD*), tipo 2 (mutações *SDHAF2*), tipo 3 (mutações *SDHC*), tipo 4 (mutações *SDHB*) e tipo 5 (mutações *SDHA*). Os PGLs da cabeça e pescoço são comuns em doentes com mutações *SDHD*. As mutações *SDHB* associam-se a risco aumentado de desenvolver PGLs malignos bem como de desenvolver outras neoplasias tais como neoplasias renais, tumores do estroma gastrointestinal (GIST) ou, raramente, neoplasias hipofisárias.

O quadro clínico das síndromes de PGLs familiares é variável,¹¹ dependendo da sua origem. Quando derivam do simpático, as manifestações resultam do excesso de catecolaminas incluindo a tríade clássica (cefaleias, hiperhidrose e taquicardia); quando derivam do parassimpático os sintomas são decorrentes de eventual efeito de massa.¹⁶

Caso Clínico

Utente assintomática de 46 anos, caucasiana, escriturária, referenciada à consulta externa de Endocrinologia na sequência de rastreio genético, em contexto de história familiar de PGLs, e identificação de mutação *IVS3 c.315-2A>C* no gene *SDHD*.

O caso index (*Fig. 1*), em 2008, foi a irmã, a quem foi diagnosticado, aos 48 anos, PGLs cervicais multifocais, aparentemente secretores (*Tabela 1*), sem evidência de PGLs extra-cervicais em exames funcionais (octreoscan e MIBG). Os PGLs foram considerados irrissecáveis e submetidos a *gamma knife* sem eficácia em termos dimensionais e/ou de secreção. A doente viria a abandonar a consulta tendo falecido, institucionalizada, de causa desconhecida. Para além dos PGLs era conhecida doença de Graves e

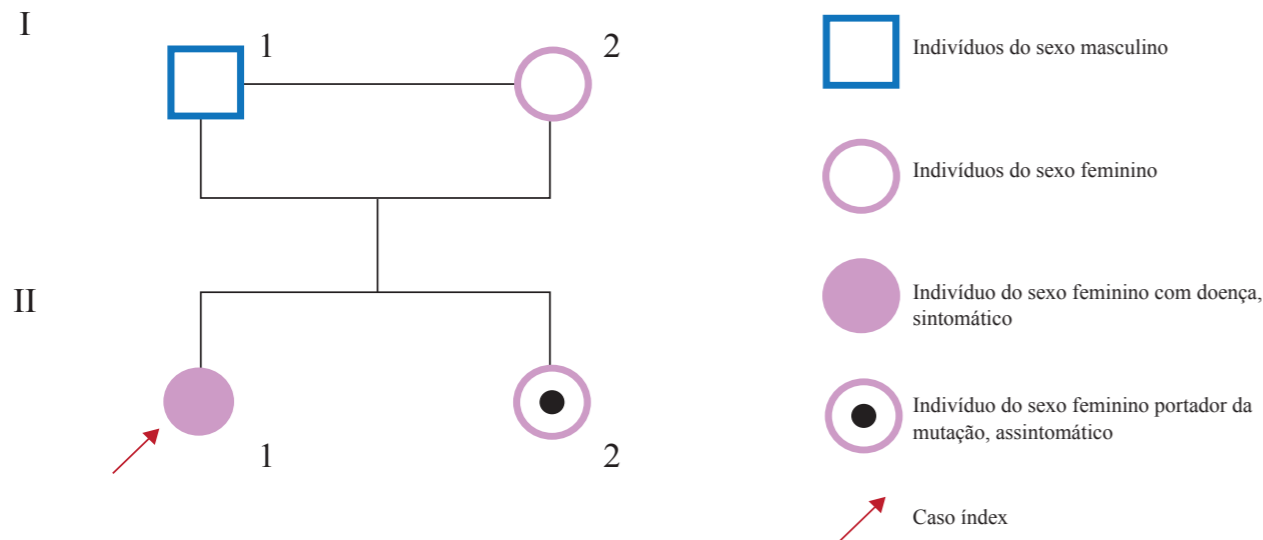


Figura 1. Pedigree. Os algarismos romanos identificam as duas gerações. Os algarismos árabes identificam os indivíduos dentro de cada geração, organizados da esquerda para a direita, da maior para a menor idade. Não foi possível realizar rastreio genético aos indivíduos I1 e I2.

Tabela 1. Metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas e urinárias iniciais

	Plasma		Urina	
	Metanefrinas (pg/mL) – VR: < 90	Normetanefrinas (pg/mL) – VR: < 90	Metanefrinas (µg/24 h) – VR: 74-297	Normetanefrinas (µg/24 h) – VR: 105-354
II 1	-	-	208,9	3557,4
II 2	48	70	193,8	490,7

hepatite crónica de natureza autoimune.

Não havia história pessoal de hipertensão arterial (mantida e/ou paroxismos), cefaleias, sudorese ou palpitações nem de medicação com fármacos anti-hipertensores. Referia asma brônquica e síndrome depressiva e encontrava-se medicada com lansoprazol, cloxazolam e amitriptilina.

No exame objetivo realçava-se fenótipo inespecífico, tensão arterial de 120/70 mmHg e exame cervical sem alterações, nomeadamente sem massas palpáveis.

A avaliação laboratorial revelou normetanefrinas urinárias fracionadas discretamente acima do limite superior de normalidade. As normetanefrinas plasmáticas livres e as metanefrinas plasmáticas livres e urinárias encontravam-se dentro dos valores de referência (*Tabela 1*).

Sem evidência clínica e/ou laboratorial de outras endocrinopatias.

A tomografia computadorizada cervical, torácica, abdominal e pélvica sem contraste revelou uma imagem nodular de 28x23x25 mm no espaço vascular cervical alto esquerdo de etiologia indeterminada.

A ressonância magnética (RM) cervical (*Fig. 2*) identificou:

1) Lesão nodular no espaço carotídeo esquerdo de 28x25x23 mm sugestiva de PGL, com contornos regulares, epicentro na região de bifurcação carotídea e alargando o ângulo entre as artérias carótidas interna e externa, quase isointensa em T1, hiperintensa em T2 e com evidente realce após injeção de gadolínio, com esboço de ténues áreas de vazão de sinal. O contacto com o contorno da artéria carótida interna parece ligeiramente superior a 180° (tipo II);

2) Lesão de características semelhantes com cerca de 13x10x10 mm em topografia homónima contralateral, sugestiva de pequeno PGL adicional.

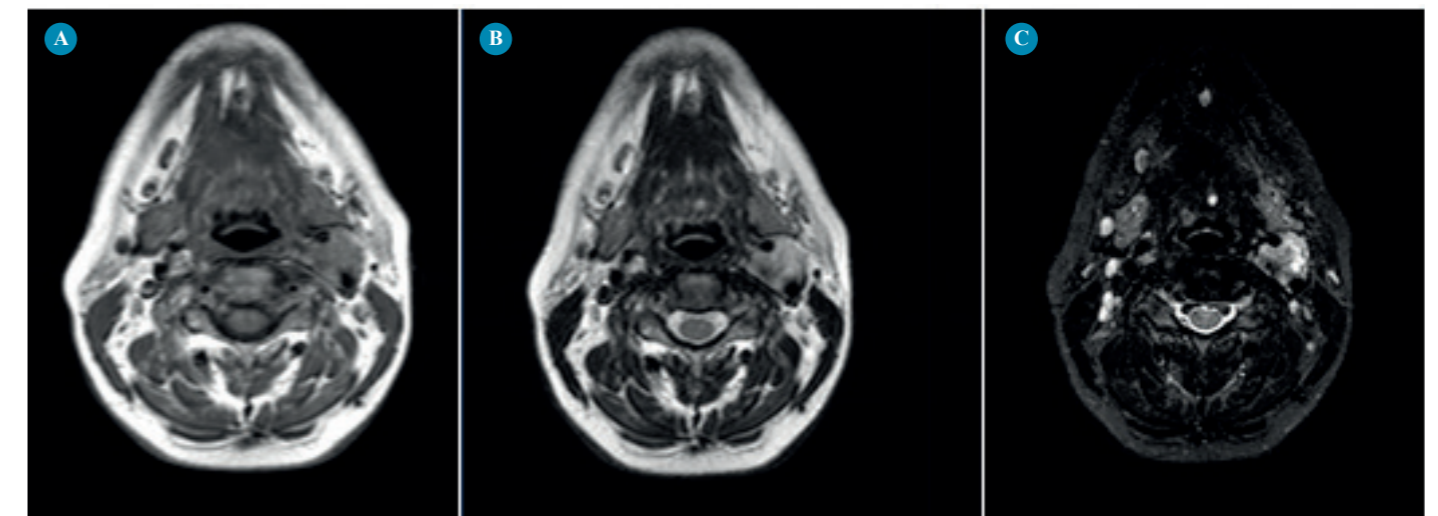


Figura 2. Ressonância magnética cervical; A - T1; B - T2; C - STIR

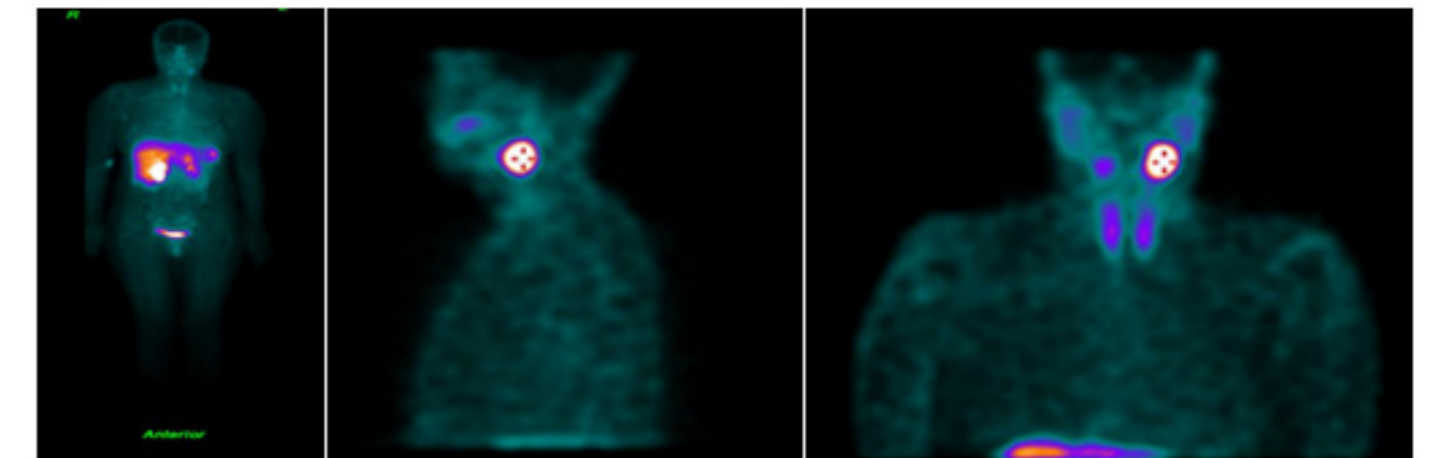


Figura 3. ^{99m}Tc-Octreoscan

O octreoscan (Fig. 3) revelou hiperfixação persistente ao nível da zona maxilar esquerda com 30 mm e menos marcada na zona maxilar direita com 15 mm, sugestivas de PGLs. Sem outras zonas de hiperfixação com significado patológico.

A monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas revelou perfil normotensivo e fenómeno *dipper* mantido.

A doente foi submetida a cirurgia para excisão de tumor cervical esquerdo e a histologia confirmou o diagnóstico de PGL, que apresentava um índice mitótico baixo (< 1 mitose/10 campos de grande ampliação), ausência de invasão vascular e parecia coincidir, focalmente, com a superfície externa.

Dois anos depois da cirurgia, apresenta-se clínica e laboratorialmente bem (metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas livres e urinárias fracionadas normais). A RM cervical não evidencia recidiva do paraganglioma esquerdo excisado nem evolução da lesão no espaço carotídeo direito, que permanece com dimensões (13x10x10 mm) e características sobreponíveis.

Discussão

A síndrome de paragangliomas familiares tipo 1 (PGL1) caracteriza-se pela presença de PGLs na base do crânio e pescoço e menos comumente PGLs torácicos, abdominais ou pélvicos e/ou de feocromocitomas.^{11,17-20} Associa-se a mutações germinais no gene *SDHD*. A penetrância clínica na PGL1 é muito elevada, sendo que aos 40 anos, cerca de 75% dos portadores vão ter doença.²¹ A nível nacional foi reportada uma elevada frequência da variante *c.411delT [p.Leu139PhefsX29]* no gene *SDHD* mas não foi demonstrado que se trate de mutação fundadora.¹³ Já em relação ao gene *SDHB* foi descrita uma mutação fundadora em famílias do norte do país.²²

A doença multifocal desenvolve-se em cerca de 56% dos doentes com PGL1, sendo, contudo, a malignidade rara.^{12,19-21,23} Está descrito que 8% dos doentes com PGL1 desenvolvem neoplasias renais e foram descritos adenomas hipofisários.^{12,24,25}

Mais de 130 mutações no ADN foram identificadas na PGL1, mutações estas que estão uniformemente distribuídas por quatro exões. As mutações que condicionam uma proteína truncada (variantes *splice-site* ou *nonsense*) são particularmente comuns no gene *SDHD* e encontram-se associadas a um risco maior de desenvolvimento de feocromocitomas ou PGLs simpáticos, ao contrário das mutações *missense*, que não alteram a estabilidade da proteína.^{12,23} Na família descrita a mutação identificada – IVS3 c.315-2A>C – é uma mutação *splice-site* (provavelmente *splice-acceptor*), pelo que poderá acarretar um maior risco de desenvolvimento de feocromocitoma e de PGL simpáticos.

Os PGLs cervicais raramente são secretores e só devem ser assumidos com tal, depois de excluídos fatores que possam condicionar falsos positivos nas análises, bem como depois de excluir a presença de PGLs torácicos e/ou abdominais incluindo feocromocitomas. No caso index (II1), não havia história de ingestão de fármacos potencialmente responsáveis pelas alterações laboratoriais e a não identificação de PGLs extra cervicais pelos exames funcionais, torna pouco provável, embora não permita excluir definitivamente, esta hipótese. No caso identificado por rastreio (II2) os valores de metanefrinas discretamente acima dos valores de normalidade poderiam associar-se aos fármacos em curso, concretamente a amitriptilina, no entanto os valores normalizam após ressecção do PGL dominante.

As indicações para realização de teste genético nos doentes com PGLs sem história familiar permanece controversa.^{12,25} A decisão deve ponderar não só as eventuais implicações positivas

que esse diagnóstico traria para o doente (diagnóstico precoce de doença metácrona e/ou neoplasias associadas) e para a sua família, mas também o facto da penetrância clínica ser variável com a idade (penetrância das mutações *SDHD* de 40% aos 30 anos, 73% aos 40 anos e 86% aos 50 anos) e a necessidade de seguimento a longo-prazo sem que haja ainda um protocolo claramente definido.²¹

São vários os fatores a considerar, nomeadamente a idade ao diagnóstico, localização do tumor, evidência de doença maligna, características sindrômicas e/ou doença multifocal, padrão das catecolaminas circulantes e imunohistoquímica do tumor.¹²

Os doentes com PGL1 devem manter uma vigilância clínica e laboratorial ao longo da vida. Por essa razão, a escolha dos exames de imagem deverá minimizar a exposição a radiações. A RM, desde a região cervical até à região pélvica, a cada 2 - 3 anos, tem sido proposta para a vigilância dos doentes e portadores assintomáticos.¹⁵ A doente apresentada tem mantido a vigilância recomendada e até à data não surgiram novos tumores, mantendo-se apenas a lesão cervical direita, que se tem apresentado estável do ponto de vista dimensional e sem evidência de secreção.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

Referências

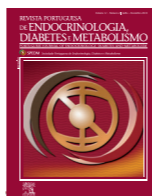
- Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and neck paragangliomas: an update on evaluation and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154: 597-605. doi: 10.1177/0194599815627667
- Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification,

pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34:845-62.

- Obholzer RJ, Hornigold R, Connor S, Glason MJ. Classification and management of cervical paragangliomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011; 93:596-602.
- Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet.* 2002; 39:617-22. doi: 10.1308/147870811X13137608455172.
- Zak FG, Lawson W. The paraganglionic chemoreceptor system: physiology, pathology and clinical medicine. New York: Springer; 1982.
- Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head Neck.* 2008; 30:1431-8. doi: 10.1002/hed.20885.
- Martin Navarro A, Maitz A, Grills IS. Successful treatment of glomus jugulare tumors with gamma knife radiosurgery: clinical and physical aspects of management and review of the literature. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12:55-62. doi: 10.1007/s12094-010-0467-y.
- Chase WH. Familial and bilateral tumours of the carotid body. *J Pathol Bacteriol.* 1933; 36:471-6.
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2110-6. doi: 10.1210/jc.2004-1398
- Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Lebouleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2817-27.
- Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 years of paraganglioma: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22:91-103. doi: 10.1210/jc.2008-2504.
- Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187. doi: 10.1155/2014/794187.
- Domingues R, Montalvão P, Magalhães M, Santos R, Duarte L, Bugalho MJ. Identification of three new variants of SDHx genes in a cohort of Portuguese with extra-adrenal paragangliomas. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:975-80. doi: 10.3275/8237.
- Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1807:1432-43. doi: 10.1016/j.bbabi.2011.07.003
- Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF

alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:2231-9. doi: 10.1093/hmg/ddi227

- Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with cervical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol.* 201;83:298-302. doi: 10.1111/cen.12745.
- Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001; 31:274-81. doi: 10.1002/gcc.1144
- Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA.* 2004; 292:943-51. doi: 10.1001/jama.292.8.943
- Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA.* 2005; 294:2057-63. doi: 10.1001/jama.294.16.2057
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:827-36. doi: 10.1210/jc.2005-1862
- Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Laloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat.* 2010; 31:41-51. doi: 10.1002/humu.21136.
- Martins RG, Nunes JB. A founder SDHB mutation in Portuguese paragangliomas patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20:L23-6. doi: 10.1530/ERC-12-0399.
- Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutation in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19:C33-C40. doi: 10.1530/ERC-12-0118.
- Evenepoel L, Papatomas TG, Krol N, Korpershoek E, de Krijger RR, Persu A, et al. Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germ-line mutations. *Genet Med.* 2015; 17:610-20. doi: 10.1038/gim.2014.162
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.



Caso Clínico

Tiroidite Aguda Supurativa Secundária a Infecção do Tracto Urinário por *Escherichia coli*

Daniel Macedo^a, Margarida Vieira^a, Miguel Rito^b, Helena Vilar^a, Valeriano Leite^{a,c}

^aServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal.

^bServiço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal.

^cFaculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:
Received/ Recebido: 2017-12-29
Accepted/Aceite: 2018-06-20
Online: 2018-08-31

Palavras-chave:
Infecções por *Escherichia coli*
Infecções Urinárias
Tiroidite Supurativa

R E S U M O

Doente do sexo masculino, 58 anos, com história progressiva de bócio multinodular, obesidade mórbida, fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca. Referenciado por massa cervical de crescimento rápido associado a queixas compressivas. Concomitantemente, apresentava há cerca de duas semanas diagnóstico de infecção do tracto urinário tratada com ciprofloxacina, sem melhoria sintomática. Os exames complementares de diagnóstico revelaram massa cervical volumosa no lobo esquerdo da glândula tiroideia com conteúdo heterogéneo e colecção abcedada. Iniciou antibioterapia empírica com meropenem, corticoterapia e anti-tiroideu de síntese por hipertiroidismo. A biópsia cirúrgica da massa cervical revelou amostra constituída por tecido tiroideu com alterações inflamatórias e áreas de abcedação. Foi isolada *Escherichia coli* na cultura do material colhido. Após uma semana de terapêutica, houve uma franca redução da massa cervical com melhoria clínica e analítica. Completou 21 dias de meropenem tendo alta sem queixas. Este caso ilustra um caso raro de tiroidite aguda supurativa secundária a infecção urinária com formação de abcesso tiroideu volumoso, tratado de forma conservadora com sucesso.

Acute Suppurative Thyroiditis Secondary to Urinary Tract Infection by *Escherichia coli*

A B S T R A C T

A 58-year-old man with multinodular goiter, morbid obesity, auricular fibrillation and congestive heart failure, presented to us with rapidly growing left-sided neck swelling and compressive symptoms. He was diagnosed two weeks earlier with a urinary tract infection, treated with ciprofloxacin without recovery. The performed exams showed a large cervical mass in the left thyroid lobe and hyperthyroidism. He started empiric antimicrobial therapy with meropenem, corticotherapy and antithyroid drugs. The surgical biopsy revealed thyroid tissue with inflammatory infiltration and abscessed areas. The cultures of the drained material grew *Escherichia coli*. After a week of therapy, the patient had remarkable improvement. He completed 21 days of meropenem and was discharged asymptomatic. The authors report a very uncommon case of an acute suppurative thyroiditis within the context of *Escherichia Coli* bacteriemia and a large thyroid abscess, successfully managed with conservative therapy.

Keywords:
Escherichia coli Infections
Thyroiditis, Suppurative
Urinary Tract Infections

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-mail: danielmendoncamacedo@gmail.com (Daniel Macedo)

Serviço de Endocrinologia
Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
R. Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa
Portugal

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

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A glândula tiroideia tem propriedades anatómicas e fisiológicas únicas que lhe conferem uma resistência extrema às infecções.¹ A tiroidite aguda supurativa (TAS) é uma patologia rara, tratando-se de uma emergência endócrina potencialmente fatal.² É mais frequente nas crianças, estando normalmente associada a malformações congénitas, tais como a fístula do seio piriforme. A disseminação é habitualmente por contiguidade, sendo a via hematogénea e linfática menos comuns. Os agentes etiológicos mais prevalentes são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella spp.*¹⁻³ As manifestações clínicas são variáveis, podendo desenvolver-se de forma aguda ou gradual. Tradicionalmente, o tratamento é cirúrgico (drenagem cirúrgica e/ou tiroidectomia parcial/total).² Relata-se o caso clínico de um doente que se apresentou com massa cervical de crescimento rápido associado a dispneia, disfagia e hipertiroidismo. Encaminhado para o serviço de endocrinologia por suspeita de carcinoma indiferenciado da glândula tiroideia, tendo revelado tratar-se de uma TAS por *Escherichia coli* em contexto de infeção do tracto urinário (ITU).

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 58 anos, caucasiano, com história de bócio multinodular, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva classe II NYHA, hipertensão arterial, obesidade mórbida (índice de massa corporal - IMC: 54 kg/m²) e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Medicado em ambulatório com furosemida (40 mg 12/12 horas), carvedilol (12,5 mg 12/12 horas) e varfarina (5 mg/dia). Referenciado por crescimento rápido de massa cervical esquerda ao longo das últimas 2 semanas, acompanhado de dispneia, disfagia para sólidos e disфония. Referia também febre de predomínio vespertino, polaquiúria e disúria. Apresentava diagnóstico recente de ITU tendo sido tratado com ciprofloxacina, sem melhoria sintomática. Negava qualquer alteração anatómica ou funcional da tiroide, procedimento invasivo cervical ou história familiar de patologia tiroideia.

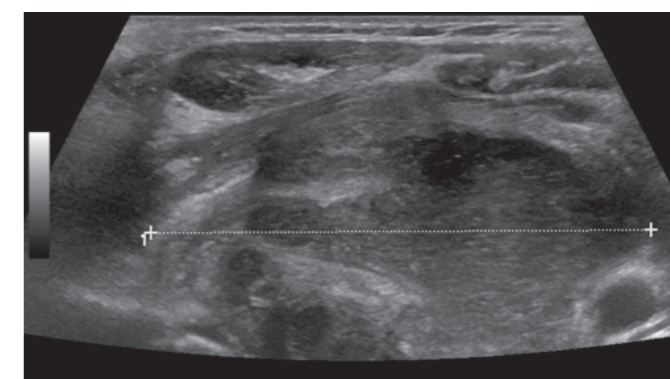


Figure 1. Ecografia cervical

Ao exame objectivo apresentava-se normotenso, apirético mas com dispneia para pequenos esforços, taquipneia (frequência respiratória: 24 ciclos/minuto) e taquicárdia (frequência cardíaca: 118 batimentos/minuto). À palpação identificava-se massa cervical esquerda volumosa, de consistência dura, dolorosa e quente. Analiticamente tinha leucocitose de 14,100 (4,000-10,000) 10³/uL com velocidade de sedimentação de 79 (< 20) mm/hora e PCR de 8,42 (< 0,5) mg/dL. Apresentava TSH < 0,02 (0,3-4,2) uIU/mL com T4 livre de 4,56 (0,9-1,7) ng/dL e T3 livre de 3,1 (2,0-4,4) pg/mL. Apresentava saturação de oxigénio < 90% em ar ambiente, não tendo sido possível realizar avaliação gasimétrica. O teste de rastreio para vírus da imunodeficiência adquirida (VIH) 1+2 foi negativo. Neste contexto iniciou oxigenoterapia a 2l/minuto, antibioterapia com meropenem endovenoso (1 g de 8/8 horas), corticoterapia (prednisolona 120 mg/dia), e anti-tiroideu de síntese (metimazol 20 mg/dia) Aumentou a dose de carvedilol para 25 mg 12/12 horas, mantendo a restante terapêutica de ambulatório. Realizou ecografia cervical que revelou a presença de massa com aparente localização no lobo esquerdo da glândula tiroideia com 77 x 43 x 63 mm de maiores eixos L x T x AP, bem circunscrita, de conteúdo heterogéneo, que se admitia compatível com colecção abcedada (Fig. 1).

A tomografia computadorizada (TC) cervical com contraste

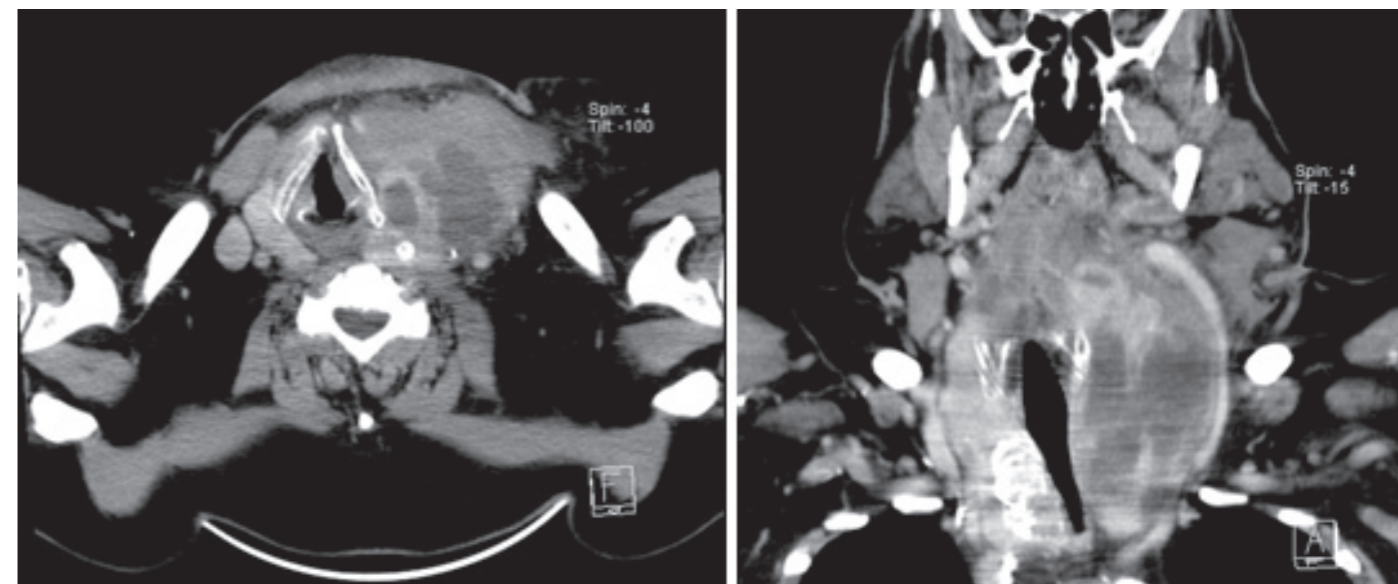


Figure 2. TC cervico-torácica

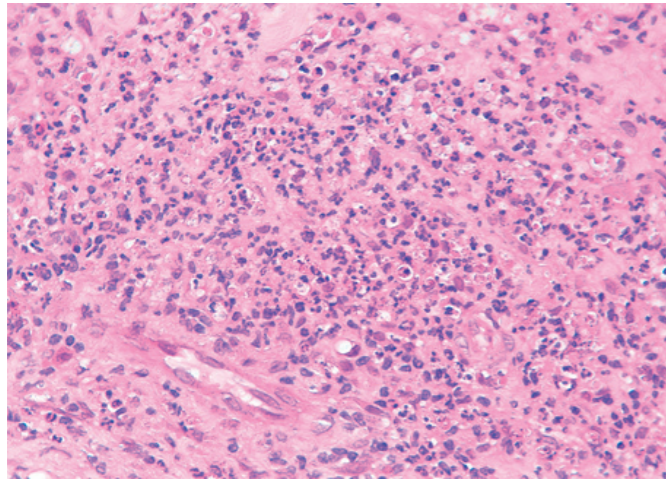


Figure 3. Tecido tireoideu em que se observa zona rica em polimorfonucleares

salientou a presença de volumosa massa cervical esquerda, estendendo-se superiormente desde o plano da mucosa orofaríngea e inferiormente em continuidade com bócio multinodular mergulhante, sem plano de clivagem com a tiróide, medindo 112 x 70 x 67 mm de maiores eixos L x AP x T, condicionando importante efeito de massa. Predominavam coleções líquidas no interior da massa compatíveis com abscessos. Apresentava marcado desvio da hipofaringe, laringe, traqueia e esófago para a direita, verificando-se mínima passagem de fluxo no segmento mais comprido da veia jugular interna esquerda. Marcada redução do calibre transversal da coluna aérea com valor mínimo de 7,8 mm (Fig. 2).

A laringoscopia revelou abaulamento da parede lateral esquerda da oro e hipofaríngeas com aparente hipomobilidade da corda vocal esquerda e menor calibre glótico. Neste contexto, considerou-se o diagnóstico de tiroidite aguda supurativa *versus* neoplasia indiferenciada da tiróide. Foi realizada citologia aspirativa por agulha fina, guiada por ecografia, da massa cervical que mostrou esfregaços principalmente constituídos por exsudado fibrogranulocitário e material necrótico, sendo inconclusiva. Procedeu-se então a biópsia cirúrgica com recolha de material para exame bacteriológico e micológico. A amostra era constituída por tecido tireoideu com intenso processo inflamatório com áreas de abecção (Fig. 3).

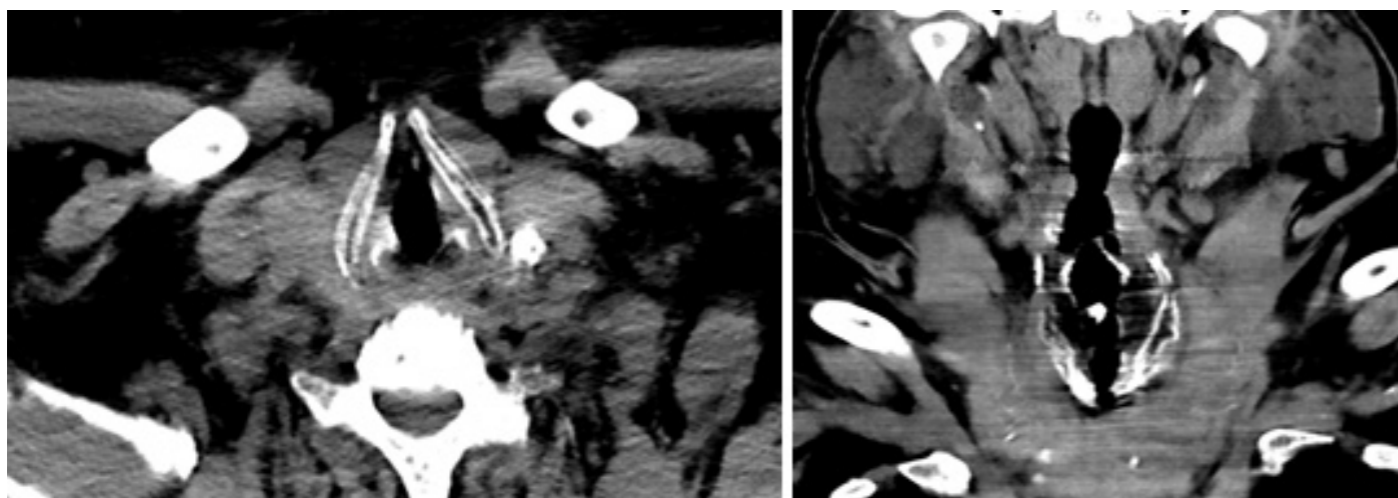


Figure 4. TC cervico-torácica de controlo realizada aos 12 meses

Foi isolada *Escherichia coli*, multissensível e o exame directo com coloração de Ziehl-Neelsen foi negativo. A endoscopia digestiva alta e a broncofibroscopia não revelaram alterações significativas. Admitiu-se assim o diagnóstico de TAS por *Escherichia coli*, no contexto de ITU não completamente tratada. Houve gradual melhoria clínica e dos parâmetros inflamatórios, com substancial redução das dimensões da massa cervical. Cumpru 21 dias de terapêutica com meropenem, sendo progressivamente reduzida a dose de prednisolona e carvedilol, tendo sido interrompido o metimazol. A TC de controlo mostrava volumoso bócio multinodular no lobo direito da tiróide e resolução completa da colecção peritiroideia lateralizada à esquerda, persistindo apenas alguma densificação inflamatória dos planos adiposos adjacentes (Fig. 4).

Após 25 dias de internamento teve alta para o ambulatório, sem queixas e em eutiroidismo.

Discussão

A tiroidite aguda supurativa representa 0,1% - 0,7% das patologias tiroideias.⁴ O facto de a glândula tiroideia estar protegida por uma cápsula fibrosa, apresentar vascularização rica, importante drenagem linfática e possuir altas concentrações de iodo e peróxido de hidrogénio confere-lhe uma grande resistência a processos infecciosos.^{5,6}

Alterações congénitas que favorecem a comunicação entre o parênquima da tiróide e a faringe são a principal causa desta entidade, nomeadamente em crianças. Afecta maioritariamente o lobo esquerdo da tiróide.^{7,8} Nos adultos, a disseminação por via hematogénea ou linfática no contexto de infecção, a contaminação após procedimento invasivo e a contaminação no contexto de trauma cervical, são as principais causas de TAS.² A existência de patologia tiroideia prévia e imunodeficiência estão associados a maior risco.¹

Os organismos mais frequentemente responsáveis por esta infecção são as bactérias Gram positivas tais como o *S. Aureus* e o *S. Pneumoniae* e os Gram negativos como a *Klebsiellae spp.*^{1-4,8,9} No nosso caso, o agente isolado no tecido tireoideu foi *E. coli*. Trata-se de um agente muito raramente associado a tiroidite aguda, havendo muito poucos casos descritos na literatura.^{1,3,10-12} Assumimos que a causa foi a disseminação por via hematogénea após uma

ITU parcialmente tratada, em doente com história de obesidade mórbida e patologia nodular tiroideia previamente desconhecida. Este contexto acabou por permitir à bactéria alojar-se e crescer na glândula tiroideia.

O diagnóstico diferencial de uma massa cervical com rápido crescimento, associado a sinais inflamatórios é, habitualmente, tiroidite sub-aguda, trauma cervical, abscesso parafaríngeo ou ruptura de quisto hemorrágico.² No entanto, o facto de o doente ter história de nódulo tiroideu e apresentar-se com quadro de rápida instalação, disfagia marcada para sólidos e dispneia com necessidade de oxigenoterapia levou a ponderar o diagnóstico de carcinoma indiferenciado e de linfoma da tiróide.¹³ A boa resposta à antibioterapia e corticoterapia favoreceram a hipótese de se tratar de TAS. A ecografia e TC cervicais corroboraram essa possibilidade, mostrando conteúdo heterogéneo compatível com colecção abcedada e coleções líquidas compatíveis com abscesso, respectivamente. A biópsia cirúrgica e o exame bacteriológico confirmaram o diagnóstico de tiroidite aguda por *E. coli*. O diagnóstico recente de infecção do tracto urinário e manutenção das queixas de disúria e polaquiúria sugeriram a origem e disseminação deste organismo por via hematogénea.

A tireotoxicose transitória está descrita em casos de tiroidite aguda supurativa e o mecanismo será presumivelmente similar ao observado na tiroidite sub-aguda.¹³⁻¹⁵ Dada a presença no nosso caso de TSH indetectável com T4 livre elevada, optou-se por iniciar terapêutica com anti-tiroideus de síntese. Apesar de o doente se apresentar em eutiroidismo à data da alta, foi mantida vigilância da função tiroideia nos meses subsequentes.

A resposta à terapêutica com meropenem e prednisolona foi excelente. Apesar de a bactéria isolada ser multissensível optou-se por não alterar a antibioterapia. Após 3 dias de internamento os parâmetros analíticos de inflamação tinham diminuído e a massa cervical reduzido consideravelmente. Em grande parte dos casos descritos de tiroidite aguda supurativa secundária a *E. coli* com origem em eventual ITU, a opção foi a drenagem cirúrgica do abscesso tireoideu com eventual hemi-tiroidectomia.¹ Dada a excelente resposta à terapêutica, optou-se por não realizar drenagem cirúrgica, assistindo-se à resolução completa do quadro de forma conservadora.

Conclusão

Concluindo, a TAS deve ser incluída no diagnóstico diferencial de massa cervical de origem tiroideia com crescimento rápido. Deve ser investigada a presença de fistula do seio piriforme, de infecção concomitante e excluída a existência de carcinoma indiferenciado ou linfoma da tiróide.

O diagnóstico precoce e actuação terapêutica adequada são fundamentais para o sucesso e resolução completa do quadro clínico.

Agradecimentos

iNOVA4Health - UID/Multi/04462/2013, um programa financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia / Ministério da Educação e Ciência, e co-financiado pelo FEDER (PT2020 Partnership Agreement).

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

Referências

- Sen S, Ramakant P, Paul MJ, Paul MJ, Jennifer A. Acute suppurative thyroiditis secondary to urinary tract infection by *E. Coli*: a rare clinical scenario. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016:pil: bcr2015213231. doi: 10.1136/bcr-2015-213231.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid.* 2010;20:247-55. doi: 10.1089/thy.2008.0146.
- Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:997-1000. doi: 10.1007/BF03349213.
- Cengizhan SO, Selim S, Oktay B. Acute neck infection due to thyroid abscess. *Eur J Gen Med.* 2011;8:144-7.
- Moffa F, Lanfranco G, Volante M, Papotti M, Nano M. Acute suppurative thyroiditis. Report of a case and review of the literature. *Minerva Chir.* 1996;51:745-9.
- Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious disease of the thyroid gland. *Rev Infect Dis.* 1983;5:108-22.
- Boyce G, Satsvisam P, Miller F. Multinodular goitre complicated by abscess due to *E. coli*. *ANZ J Surg.* 2009;79:948-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05151.x.
- Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:447-51.
- Torres MR, Medeiros CC, Nobrega Neto SH, Souza LS, Rodrigues ML, Silva MN, et al. Forma atípica de tiroidite supurativa aguda em paciente pediátrico: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:701-6.
- Peralta M, Roa C, Pines PJ, Antón T, Peñalver D, Álvarez-Santirso R. Acute thyroiditis caused by *Escherichia Coli*. *Endocrinol Nutrición.* 2006;53:53-5.
- Andres JC, Nagalla R. Acute bacterial thyroiditis secondary to urosepsis.



- J Am Board Fam Pract. 1995;8:128-9.
12. Fassih M, Moujahid E, Abada R. *Escherichia coli*: report of a case and literature review. *Pan Afr Med J.* 2012;11:42.
 13. Fukata S, Miyauchi A, Kuma A, Sugawara M. Acute suppurative thyroiditis caused by and infected piriform sinus fistula with thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2002;12:175-8. doi: 10.1089/105072502753522428.
 14. Yung BC, Loke TK, Fan WC, Chan JC. Acute suppurative thyroiditis due to foreign body-induced retropharyngeal abscess presented as thyrotoxicosis. *Clin Nucl Med.* 2000;25:249-52.
 15. Walsh CH, Dunne C. Hyperthyroidism associated with acute suppurative thyroiditis. *Ir J Med Sci.* 1992;161:137.