

# Editorial

---

*A Revista da SPEDM está “viva” e com “boa saúde”.*

*O Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e do Hospital de São João, E.P.E. realiza mais uma vez o XIV Curso Pós-Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Em boa altura o Dr. Daniel Carvalho Braga sugeriu que se publicassem na nossa revista, mediante o pagamento devido à SPEDM, os resumos das colaborações apresentadas. Foi uma excelente ideia, digna do maior apreço.*

*Deste modo, a Revista publica mais um número que vai estimular a colaboração de Colegas e de outros Serviços a seguir a sugestão, que é vantajosa para todos nós.*

*A revista mantém o seu ritmo, lento mas persistente, tendo como objectivo principal a indexação. Felicitações aos que têm trabalhado tão eficazmente na manutenção da Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.*

*José Luís Medina  
(Presidente da SPEDM)*

# Imagem corporal de crianças/adolescentes obesos entre os 7-12 anos e seus progenitores

Silva D<sup>1,2</sup>, Rego C<sup>2</sup>, Camila C<sup>3</sup>, Azevedo LF<sup>3</sup>, Guerra A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; <sup>2</sup>Unidade de Nutrição – Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, H. de S. João, EPE; <sup>3</sup>Serviço de Bioestatística Médica/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Diana Silva › Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança › Hospital de S. João › Alameda Hernâni Monteiro › 4200-415 Porto  
E-mail: silvaqueiroga@netcabo.pt

## RESUMO

*Introdução:* Desde idades muito jovens que se manifesta uma enorme preocupação com o peso e a imagem corporal. É objectivo do presente estudo avaliar a auto-imagem de crianças/adolescentes obesos e seus progenitores.

*Material e Métodos:* Foram estudadas 94 crianças/adolescentes obesas acompanhadas na Consulta Externa do H. S. João, e seus progenitores. Procedeu-se à caracterização do estado de nutrição avaliado por determinação do IMC da criança (CDC) e dos progenitores (OMS) e da imagem corporal da criança e progenitores, de acordo com uma escala constituída por 7 imagens de crianças e adultos de ambos os sexos, compreendidas entre a magreza (F1) e a obesidade (F7). Os dados foram analisados na globalidade da amostra e em função do sexo e grupos etários (crianças dos 7-9 anos e crianças dos 10-12 anos).

*Resultados:* Os dois grupos etários: 7-9 anos (n= 41) e dos 10-12 anos (n= 53) apresentam uma média de idades de 8,17±0,83 e 10,64±0,52 anos, respectivamente. A totalidade das crianças/adolescentes apresenta obesidade nutricional, e identificam-se predominantemente com a imagem F6 (M=54% e F=57%), independentemente do sexo. Em ambos os sexos a maioria das crianças/adolescentes (M=54% e F=50%) gostaria de ter uma imagem F4, considerada pela escala aplicada como a imagem ideal. Regista-se, no entanto, para ambos os sexos, uma tendência para a identificação com imagens relacionadas com a magreza F1+F2+F3 (F=39% e M=36%).

*Conclusões:* Uma proporção elevada de crianças/adolescentes obesos identifica-se com a sua própria imagem corporal. A avaliação da imagem corporal ocupa um lugar importante na avaliação da obesidade pediátrica, permitindo estratégias de intervenção mais realistas e eficazes.

## PALAVRAS-CHAVE

Criança/Adolescente; Progenitores; Imagem Corporal.

## SUMMARY

*Introduction:* Body image and weight are a major source of concern since early ages. The aim of this study is to evaluate self-image among obese children and their parents.

*Patients and Methods:* We evaluate 94 obese children/adolescents (M=48; F=46) and their parents, followed at the Nutrition Outpatient Pediatric Clinic. Study protocol included nutritional status and body image (BMI: Frisancho) and their parents (BMI: WHO). The body image of children/adolescents and parents was evaluated through a scale consisting of seven pictures of both sexes, varying between thinness (F1) and obesity (F7), considering the ideal image as F4. Data were analysed for the total sample and taking into account sex and age groups (7-9 years old and 10-12 years old).

*Results:* The two groups 7-9 years (n= 41) and 10-12 years (n=53) have a mean age of 8.17±0.83 and 10.64±0.52 respectively. All children/adolescents present nutritional obesity and identify themself-

ves predominantly with the F6 picture (M=54% and F=57%). The majority of boys and girls (M=54% and F=50%) would like to have a ideal image F4. However, an important proportion of females (39%) and males (36%) would like to be thinner (F1+ F2 + F3).

Conclusions: There is an adequate perception of image and recognition of the obesity by most children and adolescents. The body image perception has an important place in the evaluation and intervention in pediatric obesity.

#### KEY-WORDS

Infant/Adolescent; Parents; Body Image Perception.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tanto a obesidade nos adultos como na criança e no adolescente têm atingido proporções epidémicas, sendo considerada um grave problema de saúde pública<sup>1-4</sup>.

Tal como em todo o mundo, também na Europa e em todos os grupos etários tem registado na última década um aumento de 10-40% da prevalência da obesidade. Em Portugal à semelhança de outros países, a prevalência de sobrepeso/obesidade na população adulta estima-se que seja aproximadamente de 35% e 14%, respectivamente<sup>5,6</sup>.

A obesidade na infância e na adolescência, denominada também obesidade juvenil, é hoje considerada a doença nutricional mais comum na idade pediátrica, não só nos países desenvolvidos como nos países em vias de desenvolvimento<sup>7-8</sup>. Para o rastreio da obesidade pediátrica, a OMS recomenda a determinação do IMC, tendo em conta a forte correlação referida entre este indicador e a percentagem de gordura corporal<sup>6,9</sup>.

A obesidade na criança e no adolescente surge actualmente como um dos grandes problemas de saúde pública à escala mundial<sup>10</sup>. O rápido aumento da prevalência pediátrica é suportado pelas grandes mudanças comportamentais sentidas nas últimas décadas. O acesso fácil a alimentos nutricionalmente desequilibrados e disponíveis em porções cada vez maiores, aliado à crescente inactividade condiciona um ciclo de risco de desenvolvimento de obesidade desde os primeiros tempos de vida<sup>11,12</sup>.

Muito embora não exista um conhecimento da real prevalência do excesso de peso/obesidade na população pediátrica portuguesa, existem dois estudos que apontam para valores de entre os mais elevados da Europa<sup>13,14</sup>.

Está actualmente documentada uma forte associação entre a obesidade em idade pediátrica e a sua persistência na idade adulta<sup>15</sup>.

Desde idades muito jovens que se manifesta uma enorme preocupação com o peso e a imagem corporal. A exagerada valorização do aspecto físico e a grande insatisfação com a imagem corporal agrava-se com a pressão exercida pelos meios de comunicação social na difusão de um “corpo delgado” que é sinónimo de popularidade e êxito social<sup>16-17</sup>.

Nem sempre a magreza foi símbolo de beleza. No período da renascença, a mulher desejável apresentava uma imagem corporal opulenta, símbolo da reprodução. Contudo nas últimas quatro décadas a magreza tornou-se progressivamente a imagem ideal, constituindo um tema de crescente preocupação<sup>18</sup>.

Stunkard, em 1962, faz a primeira descrição teórica sobre os problemas da imagem corporal inserida na fenomenologia das alterações do comportamento alimentar<sup>19</sup>. Posteriormente, colaboradores seus tentaram demonstrar que a insatisfação com a imagem corporal em idades mais jovens torna-se ainda mais severa na idade adulta<sup>20,21</sup>.

A insatisfação com a imagem corporal na infância e na adolescência pode também ser factor de risco para o desenvolvimento de algumas alterações do comportamento alimentar. A bulimia, a anorexia nervosa e em certo contexto a obesidade são doenças do comportamento alimentar que se manifestam pelo aumento de ansiedade e perturbações da personalidade inseridas nas transformações culturais da sociedade<sup>16</sup>.

A família assume um papel importante no desenvolvimento das alterações do comportamento alimentar e da imagem corporal da criança e do adolescente. A consciencialização

da imagem corporal dos jovens obesos e seus progenitores reflecte-se, na maioria das vezes, de uma forma negativa<sup>22</sup>. As atitudes familiares existem dentro de um contexto sócio-cultural e estas podem ser influenciadas por correntes sociais padronizadas<sup>23</sup>.

O conceito e a identificação da imagem corporal estão presentes em diferentes raças e grupos étnicos, relacionando-se com a percepção, o desenvolvimento e a maturação corporal, bem como com factores sócio-culturais<sup>22</sup>.

A percepção diferenciada da imagem corporal desenvolve-se a partir de idades muito precoces. Feldman e Goodman referem existir, na criança e no adolescente, padrões de beleza que se manifestam e prevalecem posteriormente<sup>24</sup>. Comparativamente aos indivíduos normoponderais, os obesos subestimam ou distorcem as suas dimensões corporais e são mais insatisfeitos e preocupados com a sua aparência física<sup>25</sup>. Por outro lado, crianças e adolescentes associam com bastante frequência a “silhueta” de um jovem obeso à preguiça, sujidade, insucesso escolar e pior qualidade de vida<sup>26</sup>. Enquanto a magreza para as raparigas pré-púberes toma a dimensão básica no conceito de beleza, sendo símbolo da imagem corporal “ideal” e de atracção pelo sexo oposto, para os rapazes a figura “ideal” é aquela que é mais musculosa e pesada<sup>25-27</sup>. Há mesmo quem considere que a imagem corporal representa uma experiência subjectiva que cada indivíduo tem com o seu próprio corpo e a forma como interage com a sociedade<sup>28,29</sup>.

O desenvolvimento pubertário relaciona-se com várias mudanças físicas e psicológicas consideradas um marco importante no desenvolvimento da imagem corporal<sup>30</sup>.

O tempo de maturação parece estar relacionado com a ocorrência de uma maturação precoce ou tardia e com as alterações físicas daí resultantes, podendo colocar o adolescente em risco depreciativo ou de insatisfação com o seu próprio corpo<sup>31</sup>.

O desenvolvimento da imagem corporal nas sociedades ocidentais deve-se a vários factores sócio-culturais e ideais de beleza que foram variando ao longo dos tempos. Actualmente os obesos são considerados fisicamente menos atractivos desenvolvendo uma imagem corporal negativa<sup>32</sup>.

Perante o exposto, e sendo a obesidade uma

doença com uma forte vertente comportamental, é mandatória a caracterização da imagem corporal na avaliação e no tratamento da obesidade. O desejo de melhorar a imagem corporal pode ser uma forma de motivação para iniciar um programa de perda de peso<sup>33</sup>.

Embora existam hoje em dia muitos estudos sobre imagem corporal efectuados em adultos, recentes investigações têm sido direccionadas a populações mais jovens.

Foram objectivos do presente trabalho avaliar a auto-imagem em crianças e adolescentes obesos de ambos os sexos e seus progenitores e ainda identificar a influência da imagem corporal dos progenitores nas atitudes e comportamentos dos filhos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Da totalidade das crianças/adolescentes com obesidade primária acompanhadas na Consulta Externa do Hospital S. João entre Maio de 1998 e Outubro de 2002 (n=333), foram convocadas todas as que tinham idade compreendida entre os 7-12 anos (n=120), correspondendo a 36% dos indivíduos acompanhados na consulta. Responderam à convocatória e foram avaliadas 94, isto é, 78,3% da amostra seleccionada.

Procedeu-se à aplicação de um protocolo de Avaliação Nutricional e da Imagem Corporal em relação a cada criança/adolescente e seus progenitores de acordo com o protocolo de Collin<sup>27</sup>. O referido protocolo foi previamente testado, sendo o seu preenchimento sempre efectuado pelo mesmo elemento da equipa de investigação.

Para a avaliação antropométrica de cada criança/adolescente, foram utilizadas metodologias e técnicas internacionalmente recomendadas<sup>34</sup>.

Para a caracterização do estado de nutrição foi utilizado o índice de massa corporal (IMC=kg/m<sup>2</sup>). Procedeu-se posteriormente ao cálculo do Z-score do IMC, tendo como referência as tabelas do *Central of Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>35</sup>.

A caracterização do estado de nutrição dos progenitores teve por base o IMC sendo utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>11</sup>.

A avaliação da imagem corporal da criança/adolescente e dos progenitores foi obtida de uma forma individual. Foi avaliada através de uma escala constituída por 7 imagens de crianças/adolescentes e adultos de ambos os sexos, compreendidas entre a magreza (F1) e a obesidade (F7)<sup>27</sup>.

Os dados foram analisados considerando a globalidade da amostra e para cada sexo. De acordo com a idade cronológica a amostra foi dividida em dois grupos: 7-9 anos e 10-12 anos.

No estudo estão incluídos resultados da análise descritiva das variáveis estudadas bem como, quando apropriado, estudos comparativos através da aplicação dos testes de hipóteses adequados.

Para testar hipóteses sobre igualdade de médias de grupos foi utilizado o teste *t* para grupos independentes. Calcularam-se proporções de concordância para comparar resultados obtidos entre os pais e a criança/adolescente.

Em todas as análises considera-se um nível de significância de  $p < 0,05$ .

Foi usado o programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®).

## RESULTADOS

### 1. AMOSTRA

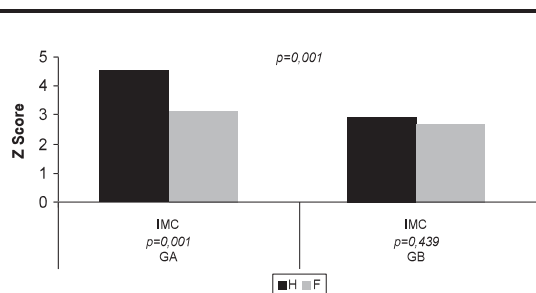
Verifica-se uma distribuição equitativa de crianças/adolescentes por ambos os sexos (M=51%; F=49%). A idade cronológica média é de  $8,17 \pm 0,83$  e  $10,64 \pm 0,52$  respectivamente nos grupos dos 7-9 anos e 10-12 anos. No que refere aos progenitores, a idade média da mãe é de  $39,19 \pm 5,6$  e do pai de  $36,5 \pm 4,8$ . O nível cultural dos progenitores é baixo, sendo de referir que 43% dos pais tem o 1º ciclo e 40% o 2º-3º ciclos. Apenas 13% tiveram acesso ao ensino superior.

### 2. ESTADO DE NUTRIÇÃO E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A caracterização do estado de nutrição, expressa em *Z-Score* de IMC, pode ser observada na Figura 1. De referir que as crianças registam uma maior magnitude de obesidade do que os adolescentes ( $p=0,001$ ) registando o sexo masculino valores significativamente mais elevados do que o feminino, sobretudo na infância ( $p < 0,001$ ).

Verifica-se uma elevada percentagem de excesso de peso/obesidade nos progenitores (Pai=78% e Mãe=66%). De realçar que em 54% das famílias, ambos os progenitores apresentam excesso de peso/obesidade (Quadro 1).

FIGURA 1: Crianças e adolescentes obesos (n=94). Estado de nutrição expresso em *Z-Score* de IMC (média). Distribuição por grupo de estudo e por sexo



GA=7-9 anos; GB=10-12 anos.

### 3. IMAGEM CORPORAL

As crianças e adolescentes do sexo feminino (n=46) identificam-se predominantemente com a imagem F6 (57%) sendo concordantemente esta a imagem escolhida pelo respectivo pai e mãe (Figura 2).

A maioria das raparigas escolheria como ideal a imagem F4, sendo também esta a imagem escolhida pela maioria dos progenitores.

QUADRO I – Grau de obesidade dos progenitores. Distribuição percentual por sexo em ambos os progenitores

	Normoponderais (IMC 18,4-24,9)		Excesso peso (IMC 25-29,9)		Grau 1 (IMC 30-34,9)		Grau 2 (IMC 35-39,9)		Grau 3 (IMC >40)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino (n=94)	20	(22)	50	(53)	18	(19)	4	(4)	2	(2)
Feminino (n=94)	32	(34)	36	(38)	17	(18)	8	(9)	1	(1)
Total	52	(28)	86	(46)	35	(18)	12	(6)	3	(2)

Regista-se, no entanto, numa percentagem considerável da população feminina (39%), uma tendência para a identificação com imagens relacionadas com a magreza (F1+F2+F3), como imagens desejáveis para si próprias (Figura 2).

A concordância entre a Imagem Corporal escolhida pelas raparigas e pelos seus progenitores mantem-se nos dois grupos estudados (7-9 anos e 10-12 anos).

A imagem corporal que o pai e a mãe escolheriam para a sua filha têm uma proporção de concordância de 42% e 31% respectivamente.

FIGURA 2: Imagem corporal das raparigas (n=46): distribuição percentual da imagem que a rapariga considera que tem e gostaria de ter e a imagem corporal que a mãe e o pai pensam que a filha tem e a que gostariam que ela tivesse. Crianças e adolescentes do sexo feminino (n=46) identificam-se predominantemente com a imagem F6 (57%) sendo concordante esta imagem com a escolhida pela mãe (52%) e pai (46%) numa proporção de concordância de 57%. A maioria das raparigas escolheria como imagem ideal F4 (50%), sendo também esta a imagem escolhida por 57% das mães e 70% dos pais. A proporção de concordância entre os progenitores e seus filhos, relativamente à imagem corporal que gostariam que existisse é de 50%.

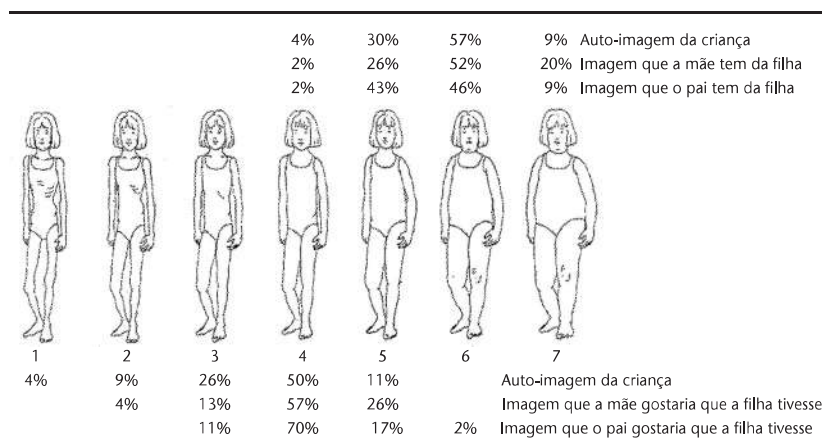
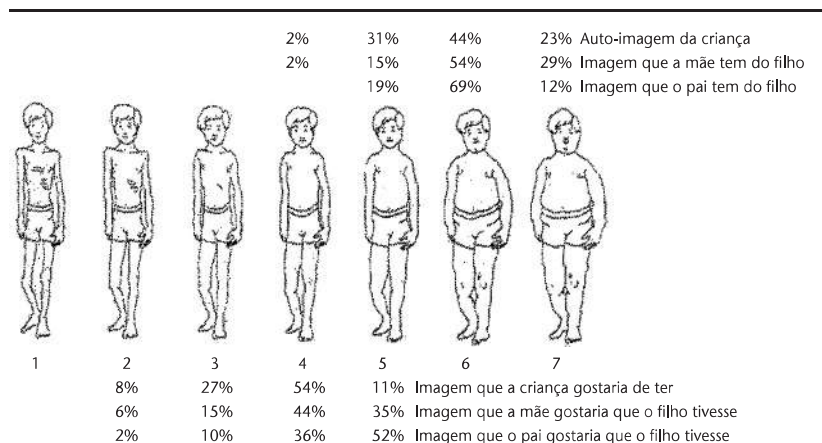


FIGURA 3: Imagem corporal dos rapazes (n=48): distribuição percentual da imagem que o rapaz considera que tem e gostaria de ter e a imagem corporal que a mãe e o pai pensam que a filha tem e a que gostariam que ela tivesse. Crianças e adolescentes do sexo masculino (n=48) identificam-se predominantemente com a imagem F6 (44%) sendo concordante esta imagem com a escolhida pela mãe (54%) e pai (69%) numa proporção de concordância de 63%. Apesar de 54% dos rapazes preferir a imagem F4, 35% das mães e 52% dos pais escolheria para seu filho uma imagem mais pesada F5. A proporção de concordância entre os progenitores e seus filhos, relativamente à imagem corporal que gostariam que existisse é de 48%.



Pai e mãe escolhem para a sua filha a mesma imagem, numa proporção e concordância de 50%.

As crianças e adolescentes do sexo masculino (n=48) identificam-se predominantemente com a imagem F6 (44%), sendo esta a imagem igualmente escolhida pelos respectivos pai e mãe (Figura 3).

Apesar de 54% dos rapazes preferir a imagem F4, 35% das mães e 52% dos pais escolheria para o seu filho uma imagem mais pesada F5. (Figura 3).

Mantem-se a concordância da imagem corporal escolhida pelos rapazes e seus progenitores nos dois grupos etários (7-9 anos e 10-12 anos).

A imagem corporal com que o rapaz se identifica e aquela com que o pai e a mãe identificam o seu filho têm uma proporção de concordância de 46% e 50% respectivamente. Pai e mãe escolhem simultaneamente para o seu filho a mesma imagem, numa proporção de concordância de 63% (Figura 3).

As imagens corporais que o pai e a mãe escolhem para o seu filho têm uma proporção de concordância de 38% e 31% respectivamente. Contu-

do pais e mães escolhem a mesma imagem que gostariam para o seu filho, numa proporção de concordância de 48% (Figura 3).

Os valores percentuais apontados nas Figuras 4 e 5 referem-se à identificação da imagem corporal dos progenitores. Pode ainda observar-se a imagem corporal que o pai e a mãe gostariam de ter, e aquela que os seus filhos referem que escolheriam quando fossem adultos.

Entre a imagem corporal que as raparigas e os rapazes têm dos seus progenitores e a imagem corporal que os pais têm de si próprios existe uma proporção de concordância de 44% para os pais e 49% para as mães em relação ao total da amostra. Relativamente à imagem corporal que crianças/adolescentes gostariam que os seus pais tivessem e a imagem corporal que os seus progenitores gostariam de ter verificou-se uma proporção de concordância de 47% para os pais e 32% para as mães em relação ao total da amostra.

Em ambos os sexos, aqueles que se identificam com figuras mais pesadas, escolhem como imagem corporal que gostariam de ter as mais relacionadas com a magreza (Figuras 2 e 3).

## DISCUSSÃO

Na amostra avaliada a obesidade (IMC>95) é mais marcada para o sexo masculino (p=0,001) (Figura 1). Regista-se, como referido, uma elevada percentagem de obesidade de ambos os progenitores (Quadro 1). Na realidade, as crianças cujos pais ou irmãos tenham excesso de peso/obesidade apresentam um risco acrescido de virem

a ser obesas, parecendo, contudo, a obesidade materna ser o factor preditivo de maior peso na ocorrência de obesidade da criança<sup>27,36</sup>.

Observa-se nos progenitores que 16% das mães e 60% dos pais com excesso de peso/obesidade sentem-se bem com a sua própria imagem corporal (Figuras 4 e 5). Entretanto,

FIGURA 4: Imagem corporal da mãe (n=94): distribuição percentual da imagem que a mãe considera que tem e que gostaria de ter e a imagem que a filha (n=46) gostaria de ter. Apesar de 59% das crianças/adolescentes do sexo feminino preferir que a sua mãe tivesse uma imagem corporal em F4, 58% das mães preferia ter uma imagem corporal mais magra em F1, F2, F3. Entre a imagem corporal que a rapariga têm da sua mãe e a imagem corporal que esta têm de si própria existe uma proporção de concordância de 44%. Relativamente à imagem corporal que as crianças e adolescentes do sexo feminino gostariam que as suas mães tivessem e a imagem corporal que estas gostariam de ter apresenta uma proporção de concordância de 32%.

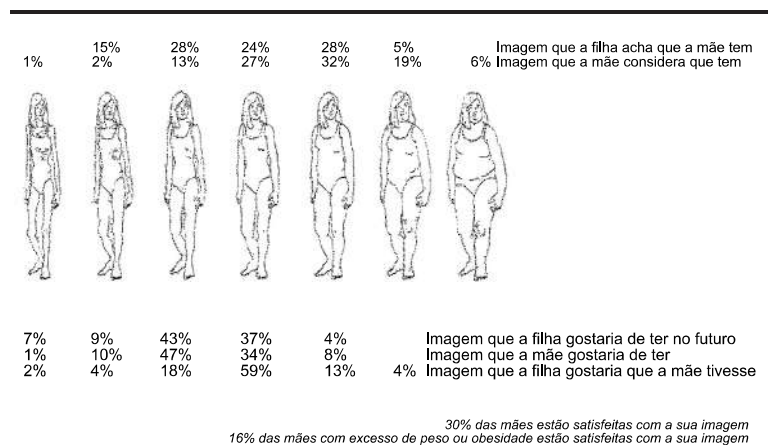
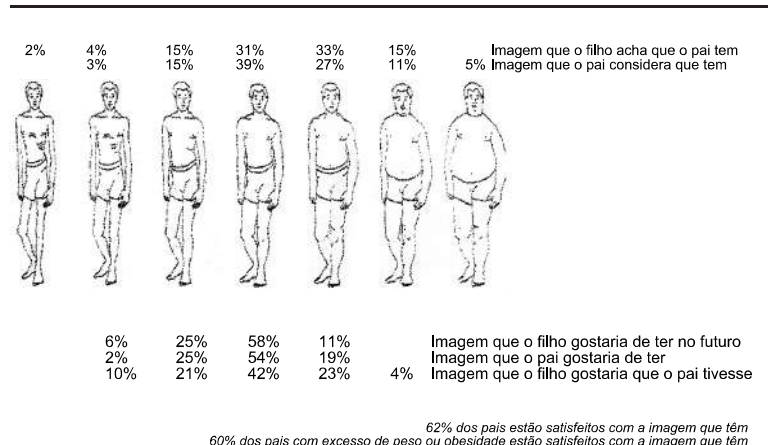


FIGURA 5: Imagem corporal do pai (n=94): distribuição percentual da imagem que o pai considera que tem e que gostaria de ter e a imagem que o filho (n=48) gostaria de ter no futuro. Tanto os rapazes como os seus progenitores masculinos evidenciam uma preferência por imagens corporais relacionadas com a magreza (F2 e F3) (Filho 31% e Pai 27%). Entre a imagem corporal que o rapaz têm do seu pai e a imagem corporal que este têm de si própria, existe uma proporção de concordância de 49%. Relativamente à imagem corporal que as crianças e adolescentes do sexo masculino gostariam que os seus pais tivessem e a imagem corporal que estes gostariam de ter apresenta uma proporção de concordância de 47%.



uma percentagem considerável de progenitores escolhe para os seus filhos como a imagem ideal as silhuetas compatíveis com sobrepeso e obesidade (Figuras 2 e 3). Esta atitude de aceitação e satisfação pessoal por parte dos progenitores em relação à sua sobrecarga poderal necessariamente comprometerá a motivação para a mudança comportamental.

A grande influência de atitude comportamental na dependência da idade levou a que se dividisse a amostra em dois grupos etários: 7-9 anos e 10-12 anos. Na realidade aos dez anos faz-se a transição do primeiro para o segundo ciclo, caracterizada entre outros aspectos, por mudanças profundas de autonomia pessoal/independência familiar, bem como por alterações na logística comportamental escolar. Por outro lado o período da adolescência só por si é também caracterizado por menor envolvimento do meio familiar, maior condicionamento do efeito de grupo e maior autonomia. Assim, será de supor que a influência parental e o condicionamento de comportamento pela envolvimento familiar seja mais marcada nas crianças dos 7-9 anos.

A descrição verbal e a apreciação da imagem ao espelho são alguns dos métodos de avaliação da imagem corporal. Contudo, a auto-avaliação por observação de diferentes tipos de silhueta é a mais usual. Esta última é efectuada através da apresentação de fotografias ou desenhos de imagens corporais, que vão desde a magreza até à obesidade<sup>37,38</sup>. O modelo por nós escolhido, constituído por 7 figuras de ambos os sexos, permite caracterizar de uma maneira fácil a auto-avaliação da imagem corporal em crianças/adolescentes e adultos<sup>27</sup>.

Observa-se que a imagem corporal que as raparigas e os rapazes consideram que têm é sobreponível à imagem corporal que os progenitores consideram que o seu filho ou filha tem (Figuras 2 e 3). Na maioria dos casos, o pai e a mãe escolheram a mesma imagem corporal para o seu filho ou filha, com uma proporção de concordância de 63% para os rapazes e 57% para as raparigas. Estes resultados apontam para uma certa consciencialização das famílias em relação à imagem corporal da criança/adolescente. A auto-avaliação feita pelos progenitores e pelos seus filhos é semelhante (Figuras 2 e 3).

No que diz respeito à imagem corporal que

a criança gostaria de ter e aquela que os pais gostariam que os seus filhos tivessem, 50% das crianças do sexo feminino gostariam de ter uma imagem corporal ideal (F4), sendo esta a imagem igualmente escolhida para as suas filhas por 57% das mães e 70% dos pais.

Mais de 1/3 do total das raparigas dá preferência à magreza, seleccionando as Figuras 1 (4%), 2 (9%) e 3 (23 %) como imagens ideais (Figura 2). Esta é também a silhueta preferida por algumas das mães para as suas filhas (Figura 2). Estes resultados são concordantes com os de outros trabalhos, onde se verifica que a beleza ideal do sexo feminino coincide com a magreza extrema, aliada a uma atitude negativa acerca da obesidade, podendo esta ser particularmente influenciada pelo comportamento da mãe<sup>25,39</sup>.

Apesar da imagem ideal (F4) ser a que 54% do total dos rapazes estudados gostaria de ter, imagens relacionadas com a magreza são idealmente escolhidas em 27% (F3) e 8% (F2) dos casos (Figura 3). É interessante verificar que 35% das mães e 52% dos pais escolhe para o seu filho uma imagem corporal mais pesada (F5) (Figura 3). Esta atitude poderá ter uma explicação cultural, que se relaciona com um corpo firme e musculoso<sup>40,41</sup>. A proporção de concordância é de apenas 48% para os rapazes e 50% para as raparigas, no que diz respeito às atitudes destes e dos seus progenitores em relação à imagem corporal que gostariam de ter. A discordância entre a consciencialização da obesidade e o desejo de magreza/silhueta atlética é necessariamente um factor condicionante de insatisfação pessoal e familiar. Sendo por um lado um entrave à socialização e integração no grupo, sobretudo na adolescência, pode no entanto ser uma mais-valia quando se pretende a abordagem comportamental. Quando se recomenda o uso da imagem corporal no tratamento da obesidade pediátrica, o que se pretende é, a partir da consciencialização da realidade traçar metas e estimular a motivação, visando como objectivo a procura da imagem definida como ideal.

É necessário compreender a complexidade familiar, não somente em relação aos distúrbios do comportamento alimentar, mas também da aceitação da imagem corporal dos pais e da percepção que os seus filhos têm desta<sup>23</sup>. No estudo apresentado, a sintonia da auto-avaliação da imagem corporal dos progenitores e dos



seus filhos traduz a consciencialização familiar em relação aquilo que os rodeia. Observa-se que 57% das mães e 43% dos pais avaliados se identificam com imagens corporais mais pesadas (F5, F6, F7), sendo também estas as escolhidas pela filha (57%) e pelo filho (48%). Apesar de 59% das crianças/adolescentes do sexo feminino preferir que a sua mãe tivesse uma imagem corporal ideal (F4), 58% das mães preferia ter uma imagem corporal relacionada com um dos três graus de magreza (F1, F2, F3), precisamente aquela que a sua filha gostaria de ter quando fosse adulta (Figura 4). Pai e filho respectivamente em 54 e 58% dos casos gostaria de ter uma imagem corporal F4. Ainda que não tão evidente como no sexo feminino, também os filhos e os progenitores masculinos evidenciam uma preferência por imagens corporais relacionadas com a magreza (F2 e F3) (Filho 31% e Pai 27%) (Figura 5). É satisfatória a proporção de concordância entre as atitudes dos filhos e dos pais em relação à auto-avaliação da imagem corporal relacionada com as questões anteriormente referidas, facto que aponta no sentido de uma consciencialização individual e em relação ao grupo familiar no que diz respeito à realidade e ao ideal. De novo este sentimento familiar de insatisfação poderá ser usado na abordagem terapêutica, como uma mais-valia de trabalho de motivação para a mudança comportamental, referida num contexto familiar.

A satisfação ou insatisfação do sexo feminino em relação à sua própria imagem corporal está provavelmente relacionada com o conceito de beleza "ideal" preferido pelo sexo oposto<sup>30</sup>. No entanto, e fazendo prova de que os tempos são de mudança, 31% dos rapazes por nós observados preferem também uma silhueta mais magra quando forem adultos (F2 e F3) (Figura 5).

Contrariamente ao verificado para o sexo feminino, indivíduos adultos do sexo masculino, independentemente da idade, parecem estar mais satisfeitos com o seu peso corporal<sup>30</sup>. Os resultados por nós encontrados são concordantes com esta situação, pois 60% dos pais e apenas 16% das mães com excesso de peso/obesidade, estão satisfeitos com a imagem corporal que têm (Figuras 4 e 5). Talvez estes resultados possam justificar, em parte, a falta de colaboração do pai na abordagem multidisciplinar do tratamento da criança obesa. Na realidade, a nossa prática clínica demonstra que é frequente

a referência por parte da mãe à falta de interesse manifestada pelo pai, não só no acompanhamento à consulta mas também em relação à implementação de novos estilos de vida.

A suportar as considerações por nós elaboradas anteriormente e reforçando a importância do uso da imagem corporal na terapêutica comportamental da obesidade, alguns estudos mostram que o desejo de vir a ter uma imagem corporal ideal, ou mesmo de ser magro, é o maior e mais importante factor preditivo no tratamento da obesidade, quer em idades mais jovens quer no adulto<sup>22,27</sup>.

## CONCLUSÕES

A consciencialização da obesidade aliada ao desejo de uma silhueta mais magra são uma excelente arma de trabalho da motivação individual e familiar na terapêutica da obesidade pediátrica.

Uma considerável proporção de crianças/adolescentes de ambos os sexos prefere ter uma imagem corporal relacionada com a magreza. Esta tendência é tanto maior quanto maior a magnitude da obesidade.

Entre os progenitores com excesso de peso/obesidade, as mães estão mais insatisfeitas com a sua imagem corporal. A aceitação do pai obeso pela sua imagem corporal pode justificar, por si só, a falta de interesse e colaboração manifestada no tratamento da obesidade do seu filho.

## REFERÊNCIAS

1. Zwiauer KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Suppl 1): S56-68.
2. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Suppl 1): S14-34.
3. Heinberg LH, Thompson JK, Matson JL. Body image dissatisfaction as a motivator for healthy lifestyle change: Is some distress beneficial? In: Striegel R, Smolak ML, editors. *Eating disorders: Innovative directions for research and practice*. 1<sup>th</sup> ed Washington: DC American Psychological Association Company 2001; 215-32.
4. Carvalho D. Obesidade em crianças: aumento contínuo da prevalência. *Obesidade, Diabetes e Complicações* 2001; 1: 27-9.

5. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention. An introduction. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Suppl 1): S5-7.
6. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Correia M, Medina L, et al. A prevalence of obesity in Portugal. *Obes Rev* 2006; 7: 2337.
7. Rego C, Sinde S, Silva D, Aguiar A, Guerra A. Avaliação transversal de alguns factores de risco de doença cardiovascular numa população pediátrica de obesos. *Acta Pediatr Port* 2002; 33: 13-20.
8. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents. Description, epidemiology and demographics. *Pediatrics* 1998; 101: 497-504.
9. Obesity. Factors influencing the development of overweight and obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.
10. Lissau I. Overweight and obesity epidemic among children. Answer from European countries. *International Journal of Obesity* 2004; 28: S10-S15.
11. Thompson JK. Body image, eating disorders, and obesity-An emerging synthesis. In: Thompson JK editors. *Body image, eating disorders, and obesity* 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC American Psychological Association Company 2002; 1-20.
12. Foreyt JP, Poston WS. The role of the behavioural counsellor in obesity treatment. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 27-30.
13. Fonseca H, Gaspar de Matos M, Perception of overweight and obesity among Portuguese adolescents: an overweight of associated factors. *Eur J Public Health* 2005; 15: 323-8.
14. Padrez ZC, Mourão I, Moreira P, Rosado V. Prevalence and factores for overweight and obesity in Portuguese Children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1550-7.
15. Parsons TJ, Power C, Logan S, et al. Childhood predictors of adult obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Supl 8): S1-107.
16. Schur EA, Sanders M, Steiner H. Body dissatisfaction and dieting in young children. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 74-82.
17. Smolak L, Levine M, Thompson JK. Body image in adolescent boys and girls as assessed with the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Scale. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 216-23.
18. Foster GD, Wadden TA. The psychology of obesity, weight loss and weight regain research and clinical findings. In: Wadden TA, Italia V, editors. *Treatment of the seriously obese patient*. 1<sup>th</sup> ed. New York: Guilford Press 1992; 140-66.
19. Stuckland AJ, Burt V. Obesity and the body image: II. Age at onset of disturbances in the body image. *American Journal of Psychiatry* 1967; 123: 1443-7.
20. Bruch J. Perceptual and conceptual disturbances in anorexia nervosa. *Canadian Journal of Psychiatry* 1962; 26: 187-94.
21. Davison K, Markey C, Birch L. Etiology of body dissatisfaction and weight concerns among 5-year-old girls. *Appetite* 2000; 35: 143-51.
22. Smolak L, Levine MP. Body image in children. In: Thompson JK, Smolak L, editors. *Body image, eating disorders and obesity in youth. Assessment, prevention and treatment*. 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC American Psychological Association Company 2001; 41-66.
23. Steinberg AB, Phares V. Family functioning, body image, and eating disturbances. In: Thompson JK, Smolak L, editors. *Body image, eating disorders and obesity in youth. Assessment, prevention and treatment*. 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC American Psychological Association Company 2001; 127-47.
24. Feldman W, Feldman E, Goodman TJ. Culture versus biology: children's attitudes toward thinness and fatness. *Pediatrics* 1988; 81: 190-4.
25. Thompson JK. Assessing body image disturbance: measures, methodology, and implementation. In: Thompson JK editor. *Body image, eating disorders, and obesity*. 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC American Psychological Association Company 1996; 49-81.
26. Faith MS, Allison DB. Assessment of psychological status among obese persons. In: Thompson JK, editor. *Body image, eating disorders, and obesity*. 1<sup>th</sup> ed Washington: DC American Psychological Association Company 1996; 365-87.
27. Collins ME. Body figure perceptions and preferences among preadolescent children. *Int J Eat Disord* 1991; 10: 199-208.
28. Fisher S. Development and structure of the body-image. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum; 1976.
29. Rodin J. Cultural and psychosocial determinants of weight concerns. *Ann Intern Med* 1993; 119: 643-5.
30. Thompson JK, Coovert MD, Richards KJ, Johnson S, Cattarin J. Development of body image, eating disturbance, and general psychological functioning in female adolescents: covariance structure modelling and longitudinal investigations. *Int J Eat Disord* 1995; 18: 221-36.

31. Cattarin J, Thompson JK. A three-year longitudinal study of body image and eating disturbance in adolescent females. *Eating Disorders. Journal of Personality Assessment* 1991; 2: 114-25.
32. Heinberg LJ. Theories of body image disturbance: perceptual, developmental, and sociocultural factors. In: Thompson JK, editor. *Body image, eating disorders, and obesity*. 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC: American Psychological Association Company 1996; p. 27-46.
33. Rosen JC. Improving body image in obesity. In: Thompson JK, editor. *Body image, eating disorders, and obesity*. 1<sup>th</sup> ed. Washington: DC American Psychological Association Company 1996; 425-39.
34. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Direct assessment of nutritional status. Anthropometry: major measurements. In: Jelliffe DB, Jelliffe EFP, editors. *Community Nutritional Assessment with special reference to less technically developed countries*. New York: Oxford University Press 1989; 68-105.
35. Grummer-Strawn L M, Garza C, Johnson CL. Childhood growth charts. *Pediatrics* 2002; 109: 111-2.
36. Strauss RS, Knight J. Influence of the home environment on the development of obesity in children in children. *Pediatr* 1999; 103: 85.
37. Brook CGD. Determination of body composition in children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46: 182-84.
38. Goldsmith D, Thompson JK. The effect of mirror confrontation and size estimation feedback on perceptual inaccuracy in normal females who over-estimate body size. *Int J Eat Disord* 1989; 8: 437-44.
39. Lawrence CM, Thelen MH. Body image, dieting, and self-concept: their relation in African-American and Caucasian children. *J Clin Child Psychol* 1995; 24: 41-8.
40. McCaery DR, Sasse DK. An exploration of drive for muscularity in adolescent boys and girls. *Journal of American College Health* 2000; 48: 297-304.
41. Striegel-Moore RH. Body image concerns among children. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138: 158-9.

# Hiperandrogenismo em mulheres obesas pré e pós-menopáusicas – estudo retrospectivo

Mesquita J<sup>1</sup>, Souto S<sup>1</sup>, Oliveira A<sup>1,2</sup>, Freitas P<sup>1,2</sup>, Varela A<sup>1,2</sup>, Matos MJ<sup>1,2</sup>, Ferreira M<sup>3</sup>, Correia F<sup>1,4</sup>, Carvalho D<sup>1,2</sup>, Carvalho Braga D<sup>1</sup>, Medina JL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; <sup>3</sup>Departamento de Matemática da Universidade do Minho; <sup>4</sup>Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospital S. João › Alameda Hernâni Monteiro › 4200-415 Porto  
E-mail: joanamesquita1@gmail.com

## RESUMO

A obesidade tem sido associada a aumento da androgenicidade na mulher, existindo, contudo, discrepâncias nos resultados encontrados em diferentes trabalhos. Os objectivos deste estudo foram determinar a existência de correlação dos níveis de androgénios ou de SHBG com o índice de massa corporal (IMC), a razão perímetro da cintura/perímetro da anca (Pc/Pa) e a idade, e avaliar a dependência do aumento dos androgénios da presença de obesidade mórbida ou de síndrome metabólica (SM). Foram avaliadas 148 mulheres obesas na primeira Consulta de Obesidade Mórbida do Hospital de S. João, EPE: 105 pré-menopáusicas e 43 pós-menopáusicas. Avaliaram-se variáveis antropométricas, níveis plasmáticos de androgénios (testosterona total – TT, testosterona livre – TL, sulfato de dihidroepiandrosterona – DHEA-S, androstenediona – A) e de globulina de ligação às hormonas sexuais – SHBG. Para determinar a existência de relação linear entre variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação e para avaliar a dependência entre variáveis utilizou-se o teste exacto de Fisher. As doentes tinham idade média de 41,8±11,7 anos e IMC de 40,5±7,5Kg/m<sup>2</sup>. Nas mulheres pré-menopáusicas, o IMC estava negativamente correlacionado com a SHBG ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ) e positivamente correlacionado com a TL ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) e com a androstenediona ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ). A idade estava correlacionada de forma negativa com a TL ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), a TT ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), a DHEA-S ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), a androstenediona ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) e com a razão T/SHBG ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Havia uma correlação positiva entre a Pc/Pa e a DHEA-S ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ). Por seu lado, nas mulheres pós-menopáusicas, apenas se encontrou uma correlação negativa entre o IMC e a SHBG ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ). Não foi encontrada dependência entre a elevação dos níveis de androgénios e a existência de obesidade mórbida ou síndrome metabólica. Em conclusão, neste estudo encontrou-se correlação quer do IMC, quer da idade com alguns dos androgénios em estudo apenas nas mulheres pré-menopáusicas.

## PALAVRAS-CHAVE:

Obesidade; Androgénios; Menopausa.

## SUMMARY

Obesity has been associated with increased androgenicity in women, however there are conflicting data on this subject. The objectives of this study were to determine whether any androgen is independently related to body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) or age and to assess if there is an association between elevated plasma androgen levels and the presence of either morbid obesity or metabolic syndrome (MS). A total of 148 obese women were evaluated in their first obesity medical appointment at Hospital de São João: 105 premenopausal and 43 postmenopausal. Anthropometric variables, plasma androgen (total testosterone – T, free testosterone – FT, dehydroepiandrosterone

sulfate – DHEA-S, androstenedione) and sex hormone binding globulin (SHBG) concentrations were measured. The correlation coefficient and Fisher's exact test were used, respectively, to determine the strength of the linear relationship and to evaluate the non-random association among variables. The patients had mean age of  $41.8 \pm 11.7$  years and mean BMI of  $40.5 \pm 7.5$  Kg/m<sup>2</sup>. In premenopausal women, BMI was negatively correlated with SHBG ( $r = -0.21$ ;  $p < 0.05$ ) and positively correlated with FT ( $r = 0.27$ ;  $p < 0.05$ ) and androstenedione ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.05$ ). Age was negatively correlated with FT ( $r = -0.26$ ;  $p < 0.05$ ), T ( $r = -0.26$ ;  $p < 0.05$ ), DHEA-S ( $r = -0.35$ ;  $p < 0.05$ ), androstenedione ( $r = -0.33$ ;  $p < 0.05$ ) and T/SHBG ratio ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.05$ ). There was a positive correlation between WHR and DHEA-S ( $r = 0.2$ ;  $p < 0.05$ ). On the other hand, in postmenopausal women, there was only a negative correlation between BMI and SHBG ( $r = -0.46$ ;  $p < 0.05$ ). There wasn't an association between elevated serum androgen levels and the presence of morbid obesity or metabolic syndrome (MS). In conclusion, in this study it was found a correlation between BMI and age with some of the studied androgens, only in premenopausal women.

#### KEY-WORDS

Obesity; Androgens; Menopause.

## INTRODUÇÃO

O excesso de peso e a obesidade podem modular a síntese e o metabolismo das hormonas endógenas, nomeadamente das hormonas sexuais e da insulina, bem como das suas proteínas de transporte. Entre os efeitos estabelecidos da obesidade, nas hormonas endógenas circulantes, estão a redução progressiva da SHBG com o aumento do IMC em mulheres na pré- e pós-menopausa e a associação directa com os estrogénios, sobretudo nas mulheres pós-menopáusicas<sup>1</sup>.

Em termos genéricos, tem sido proposto que na mulher, com o aumento do IMC, tende a haver diminuição da concentração de SHBG, aumento da concentração de testosterona livre, aumento do índice de androgénios livres<sup>2,3,4</sup>, ausência de alteração ou aumento da concentração de testosterona total<sup>1,5,6</sup>, diminuição da concentração da DHEA e da DHEA-S<sup>7,8,9</sup>.

Por outro lado, o hiperandrogenismo *per se* pode favorecer o aumento da gordura visceral nas mulheres<sup>10</sup> e pode afectar, directamente, a sensibilidade à insulina nos tecidos alvo, contribuindo para o desenvolvimento de um estado de insulinoresistência<sup>10,11</sup>.

Ainda, o envelhecimento acarreta diminuição da síntese proteica e aumento da gordura corporal<sup>12,13</sup>, estando também descrita uma alteração dos níveis das hormonas sexuais ao longo da vida<sup>14,15,16,17</sup>: aumento durante a puberdade e posterior diminuição com a idade.

Assim, é importante compreender as alterações das hormonas sexuais, nomeadamente dos androgénios, associadas à obesidade e à idade, uma vez que existem cada vez mais evidências epidemiológicas que as associam a diferentes distúrbios metabólicos<sup>18,19,20,21</sup>, à doença cardiovascular<sup>22,23,24</sup> e ao risco de vários carcinomas (mama, endométrio, ovário, colo-rectal)<sup>1</sup>, situações essas que, com a adopção de estilos de vida saudáveis, poderão ser prevenidas ou até modificadas<sup>1,2,11,25,26</sup>.

No que respeita à menopausa, esta ocorre secundariamente à perda de folículos ovários programada geneticamente. Caracteriza-se por alterações *major* na concentração das hormonas sexuais, nomeadamente diminuição dos níveis de estradiol e diminuição da testosterona, embora menos marcada<sup>27,28</sup>. Note-se que a influência do IMC sobre os níveis circulantes de hormonas esteróides sexuais, ocorre quer nas mulheres pré, quer nas pós-menopáusicas. No entanto, apesar de existirem menos estudos nesta fase<sup>1,29</sup>, este efeito parece ser maior após a menopausa, pela ausência dos mecanismos potentes de retro-regulação que controlam a síntese de androgénios e estrogénios antes da menopausa<sup>1</sup>.

Tendo por base estes dados, os objectivos deste estudo foram: determinar a existência de correlação entre os níveis de androgénios ou SHBG e o IMC, a razão Pc/Pa e a idade, e avaliar a dependência do aumento dos níveis de androgénios da presença de obesidade mórbida ou de síndrome metabólica.

## MÉTODOS

Este estudo consistiu numa avaliação retrospectiva de 148 mulheres obesas na primeira Consulta de Obesidade Mórbida do Hospital de São João, EPE: 105 pré-menopáusicas e 43 pós-menopáusicas. Avaliaram-se variáveis antropométricas, tensão arterial, níveis plasmáticos de androgénios (TT, TL, DHEA-S, A), SHBG, triglicerídeos, colesterol HDL e glicose plasmática em jejum. Para definir SM utilizaram-se os critérios da Federação Internacional de Diabetes de 2005.

A análise estatística foi feita em Microsoft Excel. Para determinar a existência de relação linear entre variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação e para avaliar a dependência entre variáveis utilizou-se o teste exacto de Fisher.

Na selecção da amostra, excluíram-se as doentes medicadas habitualmente com anti-conceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição, bem como mulheres com hábitos alcoólicos ou tabágicos.

Definiu-se como limite superior de normalidade: T total=0,82 ng/mL; T livre=2,03 pg/mL; DHEA-S=430 µg/dL; Androstenodiona=3,08 ng/mL. Definiu-se como limite inferior de normalidade para a SHBG um valor de 20,0 nmol/L.

A pós-menopausa foi definida pela clínica (amenorreia há pelo menos 1 ano), pela idade ( $\geq 48$  anos) e pela FSH ( $>25,8$  UI/L). A pré-menopausa foi definida pela idade, presença de períodos menstruais nos últimos 3 meses, ausência de aumento das irregularidades menstruais no último ano e pelo nível de FSH.

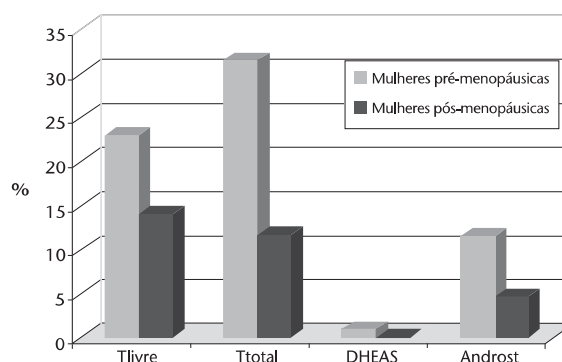
Nas mulheres em idade fértil, as medições foram feitas na fase folicular, entre o 5º e o 7º dias do ciclo menstrual.

## RESULTADOS

No total de 148 doentes, a idade média foi de  $41,8 \pm 11,7$  anos e o IMC de  $40,5 \pm 7,5$  Kg/m<sup>2</sup>. Destas 60,1% tinham obesidade mórbida (58,1% das mulheres pré-menopáusicas e 65,1% das pós-menopáusicas) e 48,0% tinham SM (40,0% das mulheres pré-menopáusicas e 67,4% das pós-menopáusicas).

Nenhuma das doentes tinha SHBG abaixo do limite inferior de normalidade. A figura 1 ilustra a percentagem de androgénios aumentados nos dois grupos de mulheres estudadas. Verifica-se que uma percentagem significativa das mulheres apresenta hiperandrogenismo, sobretudo na pré-menopausa.

FIGURA 1: Androgénios acima do limite superior de normalidade nas mulheres obesas pré e pós-menopáusicas.



Na tabela I estão representados os valores médios dos diferentes parâmetros em estudo, na pré e na pós-menopausa.

Nas mulheres pré-menopáusicas, o IMC estava negativamente correlacionado com a SHBG ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ) e positivamente correlacionado com a TL ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) e com a androstenodiona ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ). A idade estava correlacionada de forma negativa com a TL ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), a T ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), a DHEA-S ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), a androstenodiona ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) e a razão T/SHBG ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Havia uma correlação positiva entre a razão Pc/Pa e a DHEA-S ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ). Por seu lado, nas mulheres pós-menopáusicas, apenas se encontrou uma correlação negativa entre o IMC e a SHBG ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ).

TABELA I – Caracterização da amostra de mulheres em estudo

	Pré-menopausa	Pós-menopausa
Testosterona total (N: 0,06-0,82 ng/mL)	2,7±10,4	0,5±0,3
Testosterona livre (N: 0,15-2,03 pg/mL)	1,3±1,4	1,4±2,1
DHEA-S (N:35-430 µg/dL)	203,4±117,6	122,5±84,8
Androstenodiona (N:0,21-3,08 ng/mL)	2,0±1,0	1,6±0,8
SHBG (N: 20,0-130,0 nmol/L)	82,9±71,4	47,4±23,0
Idade (anos)	36,7±8,1	55±7,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	40,4±7,4	41,6±6,1
Pc/Pa (cm)	0,9±0,1	0,9±0,1

Não foi encontrada dependência entre a elevação dos níveis de androgénios em estudo e a existência de obesidade mórbida ou síndrome metabólica em nenhum dos grupos.

## DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo evidenciou uma correlação negativa entre o IMC e a SHBG, quer na pré, quer na pós-menopausa. De facto, a concentração da SHBG depende do balanço entre factores estimulantes, como os estrogénios, a gravidez, os contraceptivos orais<sup>30,31</sup>, alguns anti-epilépticos<sup>32,33</sup>, o hipertiroidismo<sup>34,35</sup> e factores inibitórios, como os androgénios, a insulina, o excesso de peso, a obesidade<sup>32</sup> e o hipotiroidismo<sup>34</sup>. Existem ainda estudos que sugerem que parte da variabilidade dos níveis de SHBG nas mulheres se associa a polimorfismos e mutações localizadas nas sequências codificadoras e não codificadoras do gene humano SHBG<sup>36</sup>.

À medida que aumenta o IMC, aumenta a insulinoresistência e a hiperinsulinemia, que inibe a produção hepática de SHBG<sup>11,22</sup>, o que pode justificar estes resultados. Contudo, existem estudos que apontam para uma relação entre a SHBG e a massa gorda, independente da insulina<sup>36</sup>. A perda de peso em mulheres obesas, por seu lado, resulta em aumento da SHBG<sup>2</sup>.

Foi ainda encontrada correlação do IMC com alguns dos androgénios em estudo, apenas nas mulheres pré-menopáusicas, o que está de acordo com a literatura. À medida que o IMC aumenta, a diminuição da SHBG, com consequente aumento da biodisponibilidade androgénica<sup>1</sup>, e o aumento da síntese de androgénios ováricos, devido ao efeito gonadotrófico da insulina<sup>11,37,38</sup>, levam a aumento da testosterona livre e do índice de androgénios (razão testosterona total/SHBG \*100)<sup>18,39,40</sup> que reflecte a testosterona livre.

Foi ainda proposto que a relação entre o IMC e os androgénios é mediada por alterações no sistema dos factores de crescimento insulínicos, particularmente o IGF-I. Estudos *in vitro* mostraram que o IGF-I pode estimular a síntese de androgénios ováricos ou supra-renais e até modular a síntese de gonadotrofinas hipotalâmicas<sup>1</sup>.

Na ausência de mecanismos de acção conhecidos para a DHEA especula-se que esta estimule a produção de IGF-I ou os receptores GH hepáticos, ou iniba a produção hepática de proteínas de ligação à IGF (IGFBP), aumentando os níveis circulantes de IGF-I. Além disso a produção de IGFB-I é suprimida pela insulina<sup>12</sup>.

Há ainda estudos que apontam para uma associação inversa do IGF-I com a SHBG<sup>1</sup>.

A ausência de correlação entre a testosterona total e o IMC pode ser explicada pelo balanço entre a diminuição da SHBG e o aumento de produção androgénica.

Por seu lado, nos homens, a quantidade de gordura visceral não parece ser importante no metabolismo das hormonas sexuais. Assim, nas mulheres, mas não nos homens, a perda de gordura visceral acompanha-se de uma redução relativa da androgenicidade. Parece, pois, haver uma diferença entre os dois sexos no que respeita a relação entre a regulação das hormonas sexuais e o predomínio da gordura visceral<sup>2</sup>.

No que respeita à idade, a correlação encontrada com alguns dos androgénios em estudo, justifica-se pela diminuição dos níveis de hormonas sexuais ao longo da vida. A testosterona, a androstenodiona e a dihidroepiandrosterona atingem o pico na 3ª década e, posteriormente, diminuem de forma gradual<sup>14,15,16,17</sup>, mais cedo que o início do défice de estrogénios<sup>16,17,41</sup>. Além disso, aparentemente o IGF-I sofre alterações paralelas às hormonas sexuais, ao longo da vida<sup>1</sup>.

Quando se compara os valores médios dos androgénios e da SHBG na pré e na pós-menopausa (Tabela I), constata-se que o IMC e razão Pc/Pa são semelhantes nos dois grupos, mas a testosterona livre média no segundo grupo é maior do que na pré-menopausa, apesar da testosterona total ser menor, provavelmente em consequência de terem um valor médio de SHBG menor, quer pela maior idade, quer pela menopausa *per si*.

É ainda de referir que neste estudo se excluíram as mulheres que faziam anticoncepcionais ou terapia hormonal de substituição porque ambos aumentam a SHBG e diminuem a biodisponibilidade androgénica. O tabagismo, por seu lado, está associado a aumento da concentração sérica de testosterona<sup>42</sup>.

## CONCLUSÃO

A obesidade tem sido associada ao hiperandrogenismo e diferentes mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos. Neste trabalho, baseado em dados recolhidos na consulta de Obesidade Mórbida relativos a 148 mulheres, encontraram-se valores de SHBG progressivamente menores para valores crescentes de IMC, quer nas mulheres em idade fértil, quer na pós-menopausa. Encontrou-se ainda correlação do IMC com a TL e com a A, bem como da idade com a TL, a TT, a DHEA-S, a A e a razão T/SHBG nas mulheres pré-menopáusicas. Estes resultados estão de acordo com a literatura existente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2): 161-71.
2. Leenen R, Van der Koy K, Seidell JC, Deurenberg P, Kopperschaar HPF. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6): 1515-20.
3. Kirschner MA, Samojlik E. Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity. *Int J Obesity* 1991; 15(Suppl 2): 101-8.
4. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, et al. Androgenicity in relation to body fat distribution and metabolism in 38-year-old women – the European fat distribution study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(1): 21-34.
5. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2854-64.
6. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, et al. Relation of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1997; 145(11): 1030-8.
7. De Pergola G, Giagulli VA, Garruti G, et al. Low dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women with very high body mass index. *Metabolism* 1991; 40(2): 187-190.
8. Hernandez-Morante JJ, Milagro F, Gabaldon JA, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M. Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(4): 593-600.
9. Garaulet M, Pérex-Llamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar Fj. Anthropometric, computed tomography and fat-cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(5): 657-666.
10. Björntorp P. Hyperandrogenicity in women – a prediabetic condition? *J Intern Med* 1993; 234(6): 579-583.
11. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767-2774.
12. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6): 1360-1367.
13. Corpas E, Harman M, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14(1): 20-39.
14. Denti L, Pasolini G, Sanfelici L, et al. Effects of aging on dehydroepiandrosterone sulphate in relation to fasting insulin levels and body composition assessed by bioimpedance analysis. *Metabolism* 1997; 46(7): 826-832.
15. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(3): 551-5.
16. Longcope C, Johnston CC Jr. Androgen and estrogen dynamics: stability over a two year interval in peri-menopausal women. *J Steroid Biochem* 1990; 35(1): 91-5.
17. Arnold JT, Le H, McFann KK, Marc RB. Comparative effects of DHEA vs testosterone, dihydrotestosterone and estradiol on proliferation and gene expression in human LNCap prostate cancer cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(3): 573-584.
18. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral



- obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999; 22(11): 1875-81.
19. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1): 567-72.
  20. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(1): 56-60.
  21. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obes* 1991; 15(7): 471-8.
  22. De Pergola G, Triggiani V, Giorgino F, et al. The free testosterone to dehydroepiandrosterone sulphate molar ratio as a marker of visceral fat accumulation in premenopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18(10): 659-664.
  23. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris A. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73(1): 111-138.
  24. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10(4): 497-511.
  25. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(1): 81-9.
  26. Turcato E, Zamboni M, Pergola G, et al. Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre- and postmenopausal obese women. *J Intern Med* 1997; 241(5): 363-372.
  27. Shifren JL, Schiff I. The aging ovary. *J Women Health Gen Based Med* 2000; 9(Suppl 1): S3-7.
  28. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, et al. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Metabolism* 1997; 46(1): 5-9.
  29. Bernasconi D, Del Monte P, Meozzi M, et al. The impact of obesity on hormonal parameters in hirsute and nonhirsute women. *Metabolism* 1996; 45(1): 72-5.
  30. Wiegatz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 1995; 51(6): 341-346.
  31. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76(1): 8-17.
  32. Lindstedt G, Lundberg P, Hammond GL, Vihko R. Sex hormone-binding globulin-still many questions. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45(1): 1-6.
  33. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: role of the epileptic syndrome and of antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1994; 30(1): 29-36.
  34. Brenat G, Schnitman M, Gurfinkel M, et al. Variations of sex hormone-binding globulin in thyroid dysfunction. *Thyroid* 1999; 9(3): 273-277.
  35. Hampl R, Kancheva R, Hill M, Bicková, Vondra K. Interpretation of sex hormone-binding globulin levels in thyroid disorders. *Thyroid* 2003; 13(8): 755-760.
  36. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3626-3631.
  37. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335(9): 617-623.
  38. Dunaif A. Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
  39. Haning RV Jr, Hackett RJ, Flood CA, et al. Testosterone, a follicular regulator: key to anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3): 710-715.
  40. Wheeler MJ. The determination of bio-available testosterone. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(4): 345-357.
  41. Davis SR. Androgen treatment in women. *Med J Aust* 1999; 170(11): 545-9.
  42. Sowers MF, Beebe JL, McConnell D, et al. Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol* 2001; 153(3): 256-264.

# Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda

Alves M<sup>1</sup>, Souto SB<sup>1</sup>, Neves C<sup>2</sup>, Carvalho Braga D<sup>3</sup>, Medina JL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE

<sup>2</sup>Assistente de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE. Docente Livre da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Estudante de Doutoramento

<sup>3</sup>Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE

<sup>4</sup>Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Marta Alves · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto

E-mail: marta\_de@portugalmail.pt

## RESUMO

A insuficiência da glândula supra-renal é um distúrbio raro, associado mais frequentemente a doença primária da supra-renal, com particular destaque para a patologia auto-imune. O desenvolvimento agudo desta insuficiência glandular ocorre com o surgimento de sinais e sintomas inespecíficos, o que contribui para o atraso do seu diagnóstico, intervenção tardia e agravamento do prognóstico.

Com esta publicação pretende-se divulgar um protocolo actualizado que constitui uma proposta de actuação em caso de suspeita de crise addisoniana em doentes sem diagnóstico previamente conhecido, mas também naqueles com insuficiência supra-renal crónica.

## PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência supra-renal; Crise addisoniana; Tratamento.

## SUMMARY

*Adrenal insufficiency is a rare disorder, usually linked to primary adrenal disease, particularly autoimmune adrenalitis. Acute development of this hormonal deficit occurs with development of inespecific signs and symptoms, which favors the late diagnosis and intervention with prognostic implications. With this publication we intend to spread an up-to-date protocol that constitutes an acting proposal in case of addisonian crisis in patients without a previously known diagnosis, but also in those with chronic adrenal insufficiency.*

## KEY-WORDS

*Adrenal insufficiency; Adrenal crisis; Treatment.*

---

## INTRODUÇÃO

A insuficiência da glândula supra-renal é uma doença rara. Trata-se de um síndrome de deficiência hormonal causado por doença primária, mais frequentemente doença auto-imune, ou por uma variedade de distúrbios hipotálamo-hipofisários<sup>1,2</sup>. As causas mais frequentes de insuficiência supra-renal primária

são a adrenalite auto-imune, as infecções (em particular a tuberculose) e as metástases supra-renais bilaterais<sup>3</sup>. A insuficiência supra-renal secundária ocorre por envolvimento da hipófise ou do hipotálamo por tumores, traumatismo, irradiação, entre outras causas (Tabela 1).

As doenças que causam insuficiência supra-renal primária geralmente destroem a totalidade do córtex supra-renal, precipitando

TABELA I – Etiologia da insuficiência supra-renal (SR)

*Insuficiência SR primária*

- Adrenalite auto-imune (isolada ou em contexto de síndrome poliglandular auto-imune)
- Infecção (tuberculose, HIV-1 e infecções oportunistas – fúngicas, herpes simplex, CMV) e resposta inflamatória sistémica
- Metástases bilaterais (pulmão, mama, linfomas)
- Pós-adrenalectomia\*
- Deficiência enzimática da SR
- Hemorragia, necrose ou trombose causadas por sépsis (meningocócica ou pneumocócica), distúrbios da coagulação, síndrome antifosfolipídico ou uso de varfarina\*
- Induzida por fármacos (varfarina e outros anticoagulantes, metopirona, cetoconazole, etomidato)
- Adrenoleucodistrofia e outros distúrbios congénitos
- Idiopática

*Insuficiência SR secundária*

- Tumor hipofisário ou hipotalâmico; doença metastática
- Irradiação hipofisária
- Síndrome da sela turca vazia
- Cirurgia hipofisária\*
- Traumatismo cerebral ou hipofisário\*
- Infecção, doença inflamatória, infiltrativa ou auto-imune hipofisária (ex. sarcoidose, hemocromatose, hipofisite)
- Necrose, hemorragia hipofisária (ex. apoplexia hipofisária, síndrome de Sheehan)\*
- Suspensão aguda de tratamento prolongado com glicocorticóides\*

\*Causas de insuficiência SR com risco aumentado de apresentação como crise addisoniana. Adaptado de Bouillon<sup>2</sup>

uma deficiência combinada de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios supra-renais; por vezes, associadamente ocorre deficiência medular supra-renal<sup>2</sup>. Os sintomas são habitualmente mais proeminentes do que na insuficiência supra-renal secundária e podem iniciar-se de forma súbita, o que se designa de insuficiência supra-renal aguda ou crise addisoniana<sup>2</sup>. A insuficiência supra-renal secundária, menos comum, associa-se mais frequentemente a défice de glicocorticóides, com preservação da função mineralocorticóide<sup>2</sup>. Por este motivo, a crise addisoniana é rara nestes doentes. Ocorre quando há perda súbita da função hipofisária como acontece, por exemplo, na apoplexia hipofisária<sup>3</sup>.

Se a patologia subjacente ao desenvolvimento da insuficiência da supra-renal evoluir gradualmente ao longo do tempo, raramente se desenvolve a crise addisoniana. Ao invés, a destruição aguda da supra-renal ou da hipófise, ou a interrupção súbita da terapêutica com glucocorticóides, ao conduzir à insuficiência supra-renal aguda, podem colocar em risco a vida do próprio doente.

O diagnóstico de insuficiência supra-renal

primária faz-se habitualmente na 4<sup>a</sup> década de vida, enquanto a forma secundária geralmente é encontrada na 6<sup>a</sup> década. A prevalência é maior entre doentes do sexo feminino<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas da insuficiência supra-renal primária crónica (doença de Addison) são resultantes da deficiência combinada de glicocorticóides, mineralocorticóides e androgénios<sup>3</sup>. Na maioria dos casos, a apresentação clínica é lenta e insidiosa, sendo os sintomas inespecíficos e o diagnóstico geralmente tardio<sup>2,3</sup>. Os doentes podem apresentar fadiga crónica, perda de peso, anorexia, artralgias, mialgias, hipotensão postural, sintomas gastrintestinais, como dor abdominal difusa, náuseas e vômitos, diarreia alternando com obstipação e sintomas psiquiátricos. Nas mulheres pode verificar-se uma diminuição da pilosidade axilar e púbica, perda da libido e amenorreia. Pode ainda observar-se hiperpigmentação sobretudo em zonas não expostas à luz solar, resultado do excesso de pró-opiomelanocortina (POMC) e hormona estimuladora dos melanócitos (MSH). Estão ainda presentes alterações electrolíticas, como hiponatremia, hipercalemia, hipercalcemia ou hipoglicemia<sup>2,3</sup>.

Na insuficiência supra-renal secundária os sintomas são semelhantes e, apesar de a função mineralocorticóide se encontrar preservada, pode existir hiponatremia e hipovolemia por secreção inapropriada de vasopressina ou pelo défice de cortisol<sup>3</sup>. A hipotensão postural é menos frequente do que na insuficiência supra-renal primária, no entanto a hipoglicemia é mais comum. Na insuficiência supra-renal secundária não existe hiperpigmentação dado que a secreção de POMC não está aumentada<sup>3</sup>. Podem ainda existir manifestações clínicas associadas a tumor da hipófise ou do hipotálamo, assim como sinais e sintomas de deficiência de outras hormonas hipofisárias, cefaleias ou alterações visuais<sup>3</sup>.

A apresentação clínica da insuficiência supra-renal aguda resulta principalmente do défice mineralocorticóide, sendo dominada pela hipotensão ou choque hipotensivo. Este choque é principalmente causado pela depleção de sódio e de volume plasmático, mas o excesso de prostaglandinas (prostaciclina) e a diminuição da resposta à norepinefrina e angiotensina II pode agravar o colapso circulatório<sup>2,3</sup>. No entanto, os doentes com crise addisoniana apresentam muitas vezes os sintomas de insuficiência supra-renal em geral<sup>3</sup>. Pode ainda ocorrer febre, geralmente causada por uma infecção e agravada pelo hipocortisolismo<sup>3</sup>. A combinação de dor abdominal difusa e febre pode imitar um quadro de abdómen agudo, sendo habitualmente fatal a exploração abdominal cirúrgica<sup>3</sup>.

A insuficiência supra-renal é uma doença rara, potencialmente fatal, que exige tratamento atempado. A inespecificidade da sintomatologia dificulta o diagnóstico, que muitas vezes é tardio. Assim, consideramos de grande utilidade a existência e divulgação de normas de reconhecimento e de intervenção precoces no âmbito desta emergência endócrina. Neste sentido elaborámos um protocolo de actuação para usar na suspeita de insuficiência supra-renal, quer em doentes com insuficiência supra-renal crónica, quer naqueles sem diagnóstico de insuficiência supra-renal previamente conhecido.

## PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO NA INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL AGUDA

*Serviço de Endocrinologia – Hospital de S. João, EPE – 2007*

### 1. Apresentação clínica da crise addisoniana

- Febre elevada
  - Taquicardia
  - Náuseas, vómitos
  - Cefaleias
  - Dor abdominal inespecífica, diarreia
  - Desidratação, hipovolemia
  - Hipotensão refractária à fluidoterapia e vasopressores, choque
  - Obnubilação, estado estuporoso ou coma
- Manifestações clínicas sugestivas de Insuficiência SR primária*
- Avidez por sal (“salt craving”)
  - Hiperpigmentação cutânea (pregas cutâneas, áreas de pressão, mamilos) e das mucosas
  - Vitiligo

*Manifestações clínicas sugestivas de insuficiência SR secundária*

- Palidez (sem anemia marcada)
- Estigmas de hipercortisolismo (corticoterapia prévia)
- Sintomas de hipopituitarismo (hipogonadismo, hipotiroidismo, atraso de crescimento)
- Sintomas compressivos (cefaleias, alterações visuais)
- Diabetes insípida

### 2. Estratégia de diagnóstico e tratamento na suspeita de crise addisoniana (sem doença conhecida)

- Avaliação laboratorial inicial como descrito no ponto 4.A.
- Infundir, rapidamente, por via endovenosa, 2 a 3 L de soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9%) ou soro glicosado a 5% em soro fisiológico (4 a 14 ml/Kg/h, de acordo com o estado de hidratação)

*NB:* Atender às comorbilidades e monitorizar sinais de sobrecarga de fluidos. Manter fluidoterapia endovenosa durante mais 24 a 48 h a um ritmo de perfusão mais lento (125 ml/h), equivalente a 3L de soros por dia

- Dependendo da gravidade clínica e da rapidez da disponibilidade do doseamento do cortisol, decidir entre iniciar tratamento com corticóides e/ou realizar prova de estimulação com tetracosactídeo (Synacthen®)
- Teste de estimulação com tetracosactídeo como descrito no ponto 4.B.
- Iniciar tratamento com glicocorticóides antes do conhecimento dos resultados analíticos
  - 4 mg de fosfato de dexametasona por via endovenosa ou 100 mg de hidrocortisona ev, a cada 6-8 horas, nas primeiras 24 horas
  - Em alternativa: preparar solução de 0,2 mg/ml de hidrocortisona, adicionando 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
    - Administrar bólus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
- Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias) e, quando a alimentação por via oral for tolerada, alterar para terapêutica oral
  - Protelar a redução da dose se a doença precipitante se mantiver activa (*em doentes críticos, particularmente se o tratamento tiver de ser prolongado numa unidade de cuidados intensivos, a infusão contínua ev de hidrocortisona de 1 mg/h é suficiente para manter os níveis entre 20 a 40 µg/dl*)
  - Iniciar glicocorticóide *per os*, sobrepondo a primeira dose oral com a última endovenosa
    - 10 a 20 mg de hidrocortisona *per os* a cada 6 h e reduzir progressivamente para níveis de manutenção

#### Tratamento de manutenção

- Hidrocortisona, 15 a 25 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia
- Dexametasona, 0,25 a 0,75 mg/dia, em toma única
- Prednisona, 2,5 a 7,5 mg/dia  
(5 a 10 mg de hidrocortisona à tarde podem ser necessários nos doentes tratados com dexametasona ou prednisona)

*Dose de manutenção: a menor dose necessária para o alívio sintomático e para a manutenção dos níveis de ACTH num valor inferior a 2 a 3 vezes o limite superior do normal.*

- A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária (monitorizar TA, K<sup>+</sup> e renina plasmática)
  - Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia
- Diagnóstico e tratamento da causa precipitante
- Investigação etiológica da insuficiência supra-renal
- Todos os doentes devem ser portadores de um cartão de identificação do qual conste a denominação da patologia e as orientações básicas a seguir em caso de urgência, nomeadamente quando o doente está em coma, impossibilitado de comunicar.

### 3. Estratégia de diagnóstico e tratamento na crise addisoniana (em doente com insuficiência supra-renal crónica conhecida)

- Avaliação laboratorial inicial como descrito no ponto 4.A.
- Infundir, rapidamente, por via endovenosa, 2 a 3 L de soro fisiológico (0,9%) ou soro glicosado a 5% em soro fisiológico (4 a 14 ml/Kg/h, de acordo com o estado de hidratação)

*Nota:* Atender às comorbilidades e monitorizar sinais de sobrecarga de fluidos. Manter fluidoterapia endovenosa durante mais 24 a 48 h a um ritmo de perfusão mais lento (125 ml/h) equivalente a 3 L de soros por dia)

- Iniciar tratamento com glicocorticóides antes do conhecimento dos resultados analíticos
  - 100 mg de hidrocortisona ev, a cada 6-8 horas, nas primeiras 24 horas

- *Em alternativa*: preparar solução de 0,2 mg/ml de hidrocortisona, adicionando 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
  - administrar bolus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
- Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias) e, quando a alimentação por via oral for tolerada, alterar para dose de manutenção oral
  - Protelar o desmame se a doença precipitante se mantiver activa (*em doentes críticos, particularmente se o tratamento tiver de ser prolongado numa unidade de cuidados, a infusão contínua ev de hidrocortisona de 1 mg/h é suficiente para manter os níveis entre 20 a 40 µg/dl*)
  - Iniciar glicocorticóide *per os*, sobrepondo a primeira dose oral com a última endovenosa
    - hidrocortisona 10 a 20 mg *per os* a cada 6 h e reduzir a dose para níveis de manutenção
  - A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária (monitorizar TA, K<sup>+</sup> e renina plasmática)
    - Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia
- Diagnóstico e tratamento da causa precipitante

#### 4. Procedimentos diagnósticos na suspeita de crise addisoniana

##### A. Avaliação laboratorial inicial

- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- Cortisol plasmático<sup>a</sup>, ACTH<sup>b</sup>
- Glicose
- Ureia, creatinina
- Hemograma
- Cálcio
- Renina e aldosterona
- Função hepática

##### Achados laboratoriais

- ↓Na<sup>+</sup>, ↑K<sup>+</sup> (insuficiência SR primária)
- Acidose metabólica ligeira
- Hipoglicemia
- ↑ Ureia e creatinina séricas
- Anemia de doenças crónicas
- Linfocitose e eosinofilia
- Hipercalcemia
- ↑ Renina e ↓ aldosterona (insuficiência SR primária)

*Notas: interpretação integrada dos níveis de cortisol e ACTH*

<sup>a</sup>Cortisol plasmático (em qualquer hora do dia) >20 µg/dl (insuficiência supra-renal improvável):

– corticoterapia provavelmente não útil  
Cortisol plasmático (6h00-8h00): 10 a 20 µg/dl (normal):

– teste de tetracosactídeo é útil  
Cortisol plasmático <10 µg/dl (insuficiência SR provável):

– teste de tetracosactídeo é útil  
Cortisol plasmático <3 µg/dl (altamente sugestivo de insuficiência supra-renal):  
– considerar início de corticoterapia (se ainda não foi iniciada)

<sup>b</sup>ACTH **normal** (até 50 pg/ml) ou **baixo** (<10 pg/ml): insuficiência SR secundária  
ACTH **elevado** (> 50 pg/ml): insuficiência SR primária

##### B. Teste de estimulação com tetracosactídeo (Synacthen®) (no doente ainda não medicado com hidrocortisona ou sob tratamento com dexametasona)

- administrar 250 µg de tetracosactídeo ev (ou im)
- doseamento do cortisol plasmático aos 0 e 30 minutos

Interpretação:

- Crise addisoniana altamente improvável se cortisol plasmático basal ou após estimulação com tetracosactídeo for superior a 20 µg/dl
  - Aumento do cortisol superior ou igual a 9 µg/dl:
    - corticoterapia provavelmente não útil

- Aumento do cortisol inferior a 9 µg/dl:
  - considerar início de corticoterapia ou alteração para hidrocortisona

(Nota: A prova com tetracosactídeo é menos útil que o cortisol plasmático em doentes com traumatismo crânio-encefálico com grande risco de insuficiência SR secundária)

### C. Avaliação complementar

#### Avaliação analítica

- PCR
- Rx tórax
- Sedimento urinário
- Exame bacteriológico, exame cultural (sangue, urina, expectoração)

#### ECG

- Baixa voltagem em todas as derivações
- Alterações associadas a hipercalemia: ondas T ponteadas, prolongamento do intervalo QRS e ausência de ondas P nos casos mais severos.

#### Estudo imagiológico

- Suspeita de insuficiência SR primária
  - TAC abdominal
    - calcificações das SR (tuberculose, histoplasmose ou outras doenças fúngicas sistémicas)
    - glândulas de volume reduzido: doença auto-imune, infecção crónica, anomalia vascular crónica
    - glândulas de volume aumentado: tuberculose, infecção fúngica, neoplasia, hemorragia ou SIDA
- Suspeita de insuficiência SR secundária
  - RMN cerebral
  - TAC cerebral (suspeita de invasão óssea ou demonstração de calcificações em craniofaringioma)

### 5. Monitorizar

- Peso
- Balanço hídrico
- Electrólitos, glicose e função renal a cada 4 a 6 horas nas primeiras 24 h e depois 1 a 2 vezes por dia até estabilização destes parâmetros

### 6. Suporte glicocorticóide para a cirurgia no doente com insuficiência SR provável ou provada

- Iniciar suporte glicocorticóide no momento da indução anestésica

- Infusão contínua de 10 mg de hidrocortisona/h
  - 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
    - administrar bolus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
  - Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias)
    - › Reduzir para metade a dose de glucocorticóide no dia seguinte à cirurgia
    - › Iniciar glicocorticóide *per os*, quando a alimentação por via oral for tolerada, sobrepondo a primeira dose oral com a última dose endovenosa
      - hidrocortisona 10 a 20 mg *per os* a cada 6 h e reduzir a dose para níveis de manutenção
  - A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária
    - › Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia

## CONCLUSÃO

A insuficiência supra-renal aguda ou crise addisoniana é uma emergência endócrina rara, cujo prognóstico depende do reconhecimento e intervenção terapêutica em tempo útil. O objectivo do tratamento consiste na obtenção de níveis de glicocorticóides e mineralocorticóides equivalentes aos de um indivíduo saudável em similar circunstância. A administração de glicocorticóides deve iniciar-se aquando da suspeição do diagnóstico, mesmo antes de uma confirmação bioquímica de hipocortisolismo, excepto se o estado clínico do doente permitir que se aguardem os resultados analíticos, incluindo a prova de estimulação com tetracosactídeo, para a decisão de início da corticoterapia. Além da

administração de glicocorticóides, o tratamento consiste na correcção da desidratação, medidas gerais de suporte e identificação e tratamento das causas precipitantes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arlt W, Alolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361(9372): 1881-1893.
2. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 767-775.
3. de Herder WW, van der Lely AJ. Addisonian crisis and relative adrenal failure. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(2): 143-7.
4. Danoff A. Endocrinologic complications of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80(6): 1453-1469.
5. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996.
6. Lukert B. Glucocorticoid replacement-how much is enough? *The J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 793-794.
7. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 823-838.
8. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734.
9. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. The 16<sup>th</sup> Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine, 2004.
10. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11<sup>th</sup> edition, 2007.
11. Gardner DG, Shoback MSD. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* - 8<sup>th</sup> Ed, 2007.



# Protocolo pré-operatório de um doente com feocromocitoma

Matos MJ, Freitas P, Oliveira AI, Medina JL

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Maria João Matos · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto  
E-mail: m.joao.matos@hotmail.com

## RESUMO

A ressecção cirúrgica de um feocromocitoma tem um potencial elevado de complicações pela libertação de catecolaminas durante a manipulação do tumor. A ausência de estudos randomizados, duplamente cegos e multicêntricos comparando diferentes abordagens terapêuticas, associada à baixa incidência desta patologia, faz com que não haja consenso relativamente à melhor terapêutica médica pré-operatória do feocromocitoma. A administração de bloqueadores  $\alpha$ , adjuvados pelos bloqueadores  $\beta$  e antagonistas dos canais de cálcio, diminuiu o risco operatório. Neste artigo fazemos uma revisão das diferentes terapêuticas disponíveis e propomos um protocolo pré-operatório de um doente com feocromocitoma.

## PALAVRAS-CHAVE

Feocromocitoma; Tratamento pré-operatório.

## SUMMARY

*Pheochromocytoma surgical resection has a high complication potential due to the effects of released catecholamines during tumour manipulation. The absence of large, randomized, multicenter clinical trials, associated to the low incidence of the disease, results in a lack of consensus on the best preoperative management of the pheochromocytoma patient. Administration of  $\alpha$ -antagonists, associated with  $\beta$ -blockers and calcium channel antagonists, has reduced surgery risk. We review the different available therapies and propose a preoperative protocol for pheochromocytoma.*

## KEY-WORDS

*Pheochromocytoma; Preoperative management.*

## INTRODUÇÃO

Designam-se por feocromocitomas os tumores secretores de catecolaminas derivados de células cromafins da medula supra-renal ou de gânglios simpáticos (estes últimos denominam-se feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas). São tumores raros, com uma incidência anual de 2-8/1000000<sup>1</sup>, e correspondem a menos de 0,2% dos casos de hipertensão arterial<sup>2</sup>. A ressecção cirúrgica, a única tera-

pêutica curativa, tem um elevado potencial de complicações intra e pós-operatórias, pela libertação de catecolaminas durante a manipulação do tumor. A terapêutica médica pré-operatória visa prevenir estas complicações graves, nomeadamente crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar e isquemia do miocárdio<sup>3</sup>. Tem como objectivos o controlo da tensão arterial e da frequência cardíaca e a expansão do volume intravascular, reduzido pela vasoconstricção mediada pelas catecolaminas.

## PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Não há consenso relativamente à terapêutica médica pré-operatória mais adequada para um doente com feocromocitoma. Dada a baixa incidência desta patologia, a evidência disponível baseia-se em estudos retrospectivos, séries de doentes e casos clínicos. A redução substancial da mortalidade peri-operatória (de 20 a 45% para 0 a 2,9%) deveu-se não só à melhoria das técnicas cirúrgicas e anestésicas e aos avanços nos métodos de imagem (que permitiram uma maior precisão na localização do tumor), mas também à optimização do tratamento médico pré-operatório<sup>4</sup>. A exposição aos níveis elevados de catecolaminas durante a cirurgia de remoção do tumor pode originar crises hipertensivas e taquiarritmias, mesmo em doentes normotensos e assintomáticos<sup>5</sup>. Assim, o painel de peritos do 1º Simpósio Internacional de Feocromocitoma (Outubro de 2005, Bethesda, EUA) recomendou um tratamento pré-operatório adequado para todos os doentes com um tumor bioquimicamente positivo, para bloquear os efeitos das catecolaminas libertadas.

## BLOQUEADORES $\alpha$ -ADRENÉRGICOS

### FENOXIBENZAMINA

A fenoxibenzamina é um antagonista  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  não competitivo de semi-vida longa (24 horas), com efeito máximo 4 a 6 horas após administração. A dose inicial habitual é de 10 mg 2 vezes por dia, com aumentos de 10 a 20 mg cada 2 a 3 dias, até uma dose máxima de 80 a 100 mg/dia (1 mg/kg/dia). Dos efeitos secundários associados a este fármaco destacam-se: taquicardia reflexa (pelo bloqueio dos receptores  $\alpha_2$  na membrana pré-sináptica), hipotensão ortostática, sedação central, duração de acção longa (e consequente hipotensão prolongada pós-operatória).

Vários estudos retrospectivos sugerem que o tratamento pré-operatório com fenoxibenzamina resultou numa redução significativa da mortalidade operatória<sup>6-8</sup>. O uso sistemático da fenoxibenzamina não é, contudo, universalmente aceite, já que: 1) a expansão do volume intra-vascular com bloqueador  $\alpha$  demora 2 a 3 semanas; 2) pode ocorrer aumento significativo da tensão arterial intra-operatoriamente (sobre-

tudo com a manipulação do tumor) apesar do bloqueio dos receptores  $\alpha$ ; 3) pode mascarar a redução da tensão arterial que indica à equipa cirúrgica a remoção completa do tumor; 4) está associado aos efeitos adversos acima referidos (sobretudo taquicardia reflexa e hipotensão pós-operatória prolongada)<sup>4</sup>. Alguns estudos retrospectivos comparando doentes com feocromocitoma tratados pré-operatoriamente com antagonistas  $\alpha$  versus doentes não tratados não mostraram diferenças na morbi-mortalidade perioperatória. Num estudo conduzido por Boutros, nenhum dos 29 doentes não tratados pré-operatoriamente com bloqueadores  $\alpha$  morreu, sofreu acidente vascular cerebral ou enfarte agudo do miocárdio. Contudo, foram administrados antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$  durante a cirurgia nos 2 grupos quando indicados. Este autor conclui que avanços anestésicos, técnicas de monitorização mais sofisticadas e drogas de acção rápida capazes de corrigir alterações hemodinâmicas súbitas limitaram a necessidade de bloqueio adrenérgico  $\alpha$  pré-operatório<sup>9</sup>.

É conhecido, todavia, que doentes com feocromocitoma não diagnosticado, submetidos a cirurgia (logo, sem preparação pré-operatória), têm mortalidade elevada por crises hipertensivas letais e falência multiorgânica. Por outro lado, noutra pequena série, 2 dos 7 doentes aos quais não foram administrados bloqueadores  $\alpha$  morreram após crise hipertensiva<sup>7</sup>.

Num outro estudo, de Goldstein *et al*, 69% dos doentes sem bloqueio adrenérgico  $\alpha$  pré-operatório tiveram complicações peri-operatórias versus apenas 3% dos doentes com bloqueio<sup>10</sup>.

De acordo com 2 outras análises, não há correlação entre a duração do tratamento com fenoxibenzamina (menos do que uma semana versus períodos mais longos) e a estabilidade cardiovascular intra-operatória<sup>8,11</sup>.

Podemos concluir, assim, que o bloqueio  $\alpha$  adrenérgico pré-operatório é prática comum e está geralmente recomendado, embora não seja unanimemente considerado indispensável. Na maioria das instituições, este bloqueio é iniciado 7 a 14 dias antes da data prevista para a cirurgia<sup>12-16</sup>, embora seja provavelmente suficiente iniciar a fenoxibenzamina apenas 4 a 7 dias antes da mesma<sup>17</sup>.

### ANTAGONISTAS $\alpha_1$ SELECTIVOS

Os bloqueadores  $\alpha_1$  selectivos, como a

doxazosina e a prazosina, não originam taquicardia reflexa (pela ausência de afinidade para os receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos) e têm duração de acção mais curta (inibição competitiva), permitindo uma titulação de dose mais rápida com um período de risco de hipotensão pós-operatória mais breve.

A doxazosina tem uma semi-vida de 16 a 30 horas, e administra-se em dose única diária entre 1 a 16 mg/dia. A prazosina tem uma semi-vida de 2 a 3 horas e a sua posologia é de 2 a 5 mg 3 a 4 vezes por dia.

Num estudo retrospectivo de Prys-Roberts *C et al*, com 35 doentes com feocromocitoma, 8 dos quais tratados pré-operatoriamente com fenoxibenzamina (20-120 mg/dia) versus 27 tratados com doxazosina (2-16 mg/dia), não se observou diferença na taxa de mortalidade entre os 2 grupos. A todos os doentes do grupo da fenoxibenzamina foi administrado  $\beta$ -bloqueador vs a apenas 9 do grupo da doxazosina. A doxazosina associou-se a: tensão arterial diastólica (78 vs 92 mmHg) e a frequência cardíaca intra-operatórias mais baixas (78 vs 94 bpm); maior necessidade de fentolamina intra-operatória (11,1 vs 9,6 mg, não significativo), embora a menor necessidade de labetalol (15,8 vs 33,1mg,  $p=0,080$ ); tensão arterial pós-operatória mais alta (116/64 vs 100/55 mmHg); menor necessidade de fluidoterapia endovenosa<sup>18</sup>. Noutro estudo retrospectivo, porém, não houve diferenças entre a fenoxibenzamina, a doxazosina e a prazosina no controlo da tensão arterial ou na necessidade de fluidoterapia endovenosa no pós-operatório<sup>19</sup>.

Em algumas instituições, a fenoxibenzamina é inicialmente usada na preparação pré-operatória, sendo posteriormente substituída por um antagonista  $\alpha_1$  antes da cirurgia, de modo a reduzir a hipotensão pós-operatória<sup>20</sup>.

Em conclusão, tanto a fenoxibenzamina como os antagonistas  $\alpha_1$  selectivos são eficazes na preparação pré-operatória do feocromocitoma, estando a escolha do bloqueador  $\alpha$  dependente sobretudo da experiência das equipas médicas<sup>21</sup>.

## BLOQUEADORES $\beta$

Os bloqueadores  $\beta$  (propranolol, atenolol, metoprolol) estão absolutamente contra-indi-

cados na ausência de bloqueio  $\alpha$  eficaz, uma vez que a estimulação não contrariada da vasoconstrição mediada por receptores  $\alpha$  e a perda da vasodilatação mediada pelos receptores  $\beta$  pode originar uma subida acentuada da tensão arterial. O labetalol e o carvedilol, embora sejam antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$ , têm uma actividade antagonista  $\beta$  muito superior à  $\alpha$ , pelo que podem originar igualmente crises hipertensivas<sup>22,23</sup>. Além disso, o labetalol reduz significativamente a captação de <sup>131</sup>I-MIBG pelo que não deve ser administrado nas 2 semanas anteriores à realização da cintigrafia com <sup>131</sup>I-MIBG<sup>24</sup>. Por estes motivos, o labetalol e o carvedilol não devem ser usados neste contexto. Conclui-se, assim, que os  $\beta$  bloqueantes estão indicados em caso de taquicardia/taquiarritmia induzidas pelas catecolaminas ou pelos bloqueadores  $\alpha$ , mas que nem sempre são eficazes na prevenção de arritmias intra-operatórias.

O objectivo da utilização de bloqueadores  $\beta$  na preparação pré-operatória do doente com feocromocitoma é a prevenção de arritmias cardíacas. Contudo, num estudo de Orchard *et al* com 108 doentes com feocromocitoma, 5 dos 95 doentes tratados pré-operatoriamente com antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$  desenvolveram arritmia, apesar do bloqueio  $\beta$ <sup>6</sup>. Noutra observação de Perry *et al*, a frequência de arritmias cardíacas no grupo de doentes tratados com bloqueadores  $\beta$  e  $\alpha$  foi semelhante à do grupo tratado apenas com bloqueadores  $\alpha$ <sup>25</sup>.

## ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas dos canais de cálcio promovem o relaxamento do músculo liso arterial, através da inibição do influxo de cálcio estimulado pela noradrenalina. Embora influenciem a libertação de catecolaminas *in vitro*, tal efeito não foi demonstrado *in vivo*.

Esta classe de fármacos demonstrou eficácia no controlo da tensão arterial em doentes com feocromocitoma, e tornou-se numa opção na preparação pré-operatória<sup>26-29</sup>. Num estudo de Ulchaker *et al*, 29 de 113 doentes com feocromocitoma submetidos a cirurgia foram tratados eficazmente com antagonistas dos canais de cálcio<sup>30</sup>. Noutra série de 105 doentes tratados pré-operatoriamente com antagonistas dos canais de

cálcio, verificou-se bom controlo tensional e taxa de mortalidade intra-operatória relativamente baixa (2,8%)<sup>31</sup>. A utilização intra-operatória de nicardipina associou-se a uma redução de 42% na resistência vascular sistémica e a um controlo eficaz da tensão arterial, apesar de um aumento significativo nos níveis de catecolaminas durante a manipulação do tumor<sup>27</sup>.

De acordo com Pacak<sup>21</sup>, as principais indicações para os antagonistas dos canais de cálcio em doentes com feocromocitoma são: coadjuvação dos bloqueadores adrenérgicos em doentes com controlo inadequado da tensão arterial; substituição dos bloqueadores adrenérgicos em doentes com efeitos secundários intoleráveis; prevenção da hipotensão induzida por bloqueadores adrenérgicos em doentes com hipertensão apenas intermitente. Em algumas instituições, os antagonistas dos canais de cálcio são os fármacos de primeira linha na preparação pré-operatória em doentes normotensos<sup>30</sup> e/ou de baixo risco<sup>21</sup>.

## $\alpha$ -METILPARATIROSINA

A metirosina ( $\alpha$ -metilparatirosina), um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, é considerado um agente de segunda linha, sendo utilizado sobretudo quando a tensão arterial não é controlada com antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$ . É administrada na dose de 0,5 a 4 g/dia. Entre os efeitos secundários da metirosina destacam-se fadiga, diarreia, ansiedade, humor depressivo e cristalúria<sup>17</sup>. Estudos retrospectivos sugerem que a associação de metirosina à fenoxibenzamina conduz a melhor controlo intra-operatório da tensão arterial, a menor necessidade de fentolamina intra-operatória e de vasopressores no pós-operatório<sup>7,32</sup>.

## EXPANSÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

O volume intravascular está reduzido num doente com feocromocitoma, pela vasoconstrição mediada pelas catecolaminas. A normalização do volume plasmático diminui a possibilidade de hipotensão prolongada pós-operatória resultante da vasodilatação súbita associada à remoção cirúrgica do tumor<sup>21</sup>. Quando a tensão

arterial é controlada e o doente é submetido a uma dieta rica em sal, (em regra 3 dias após o início do bloqueador  $\alpha$ ), o volume plasmático habitualmente normaliza. Contudo, a terapêutica apenas com bloqueadores  $\alpha$  resulta numa normalização do volume plasmático em apenas 60% dos doentes<sup>33</sup>.

Parece que a fluidoterapia endovenosa (habitualmente 1 a 2 litros), iniciada na véspera da cirurgia, aumenta a expansão plasmática e diminui o risco de hipotensão pós-operatória grave<sup>21</sup>. Contudo, os estudos que suportam esta prática clínica são limitados<sup>34</sup>.

Após esta breve revisão bibliográfica, os autores propõem o seguinte **protocolo de preparação pré-operatória de um doente com feocromocitoma**.

### 1. BLOQUEADOR $\alpha$ -FENOXIBENZAMINA

- Iniciar fenoxibenzamina 14 dias antes da data prevista para cirurgia, em ambulatório
- Dose inicial: 10 mg 2 vezes/dia, p.o.
- Titulação: aumentos de 10 a 20 mg cada 2 a 3 dias, conforme necessário para controlar tensão arterial e sintomas hiperadrenérgicos
- Dose final: 20 a 100 mg/dia p.o. (máximo 1 mg/Kg/dia)
- O doente deve ser advertido para a necessidade de se levantar da posição de sentado ou deitado de forma progressiva. Se sentir tonturas, deve deitar-se para evitar lipotímias e depois sentar-se por uns momentos antes de retomar o ortostatismo. Deve evitar ainda o álcool, o ortostatismo prolongado, o exercício e o calor, já que aumentam a probabilidade de lipotímias.
- Vigiar efeitos secundários: hipotensão ortostática, taquicardia; cefaleias, astenia; diarreia, náuseas, vômitos, xerostomia; miose; congestão nasal
- Monitorizar tensão arterial 2 vezes por dia em ambulatório, com o doente sentado e em pé; objectivo: tensão arterial < 120/80 mmHg (sentado) e tensão arterial sistólica > 90 mmHg (em pé)

*Nota:* os objectivos devem ter em consideração a idade e co-morbilidades do doente

- Alternativa à fenoxibenzamina nos doentes intolerantes: doxazosina (dose inicial 1 mg/dia; dose máxima 16 mg/dia). O risco de hipotensão grave nas primeiras tomas pode ser minorado se o doente tomar o medicamento antes de se deitar. O doente deve ser avisado para se manter deitado enquanto sentir tonturas, sudoreação e cansaço.

## 2. EXPANSÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

- Iniciar dieta rica em sal (> 5 g/dia) no 3º dia de bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico  
*Nota: este grau de expansão do volume intravascular pode estar contra-indicado em doentes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal*

## 3. BLOQUEADORES $\beta$ (QUANDO NECESSÁRIO)

- Iniciar se houver taquicardia e apenas após atingido adequado bloqueio  $\alpha$  (habitualmente 2 a 3 dias após início de bloqueador  $\alpha$ )
- Absolutamente contra-indicados na ausência de bloqueadores  $\alpha$  (podem exacerbar a hipertensão arterial, uma vez que contrariam a vasodilatação produzida pelos receptores  $\beta$ )
- Introdução cuidadosa e em baixa dose: propranolol 10 mg 6/6 h
- *Se o doente tolerar, no 2º dia de tratamento mudar para um bloqueador  $\beta$  de administração única diária (ex: atenolol)*
- Titular a dose até controlar a taquicardia (objectivo: frequência cardíaca entre 60 e 80 bpm)

## 4. ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO (QUANDO NECESSÁRIO)

- Indicações:
  - Suplementar o protocolo de bloqueio  $\alpha$  e  $\beta$  quando o controlo da tensão arterial é inadequado
  - Substituir o protocolo de bloqueio  $\alpha$  se houver efeitos laterais intoleráveis (baixa morbi-mortalidade peri-operatória mesmo quando usados isoladamente para controlo da TA em indivíduos com baixo risco)

- Nicardipina (libertação prolongada) – 30 mg 2 vezes por dia
- Nifedipina 30-90 mg/dia
- Amlodipina 10-20 mg/dia

## 5. INTERNAR O DOENTE 1 A 2 DIAS ANTES DA DATA DA CIRURGIA

- Monitorizar tensão arterial e frequência cardíaca
- Iniciar fluidoterapia endovenosa na véspera da cirurgia (1000 a 2000 cc de infusão salina)
- Administrar uma dose extra de fenoxibenzamina à meia-noite da véspera da cirurgia (o doente deve permanecer no leito para prevenção de quedas pela hipotensão)
- Não administrar fenoxibenzamina na manhã da cirurgia

## 6. AVALIAÇÃO DA PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

- **Crítérios de Roizen<sup>34</sup>** (sugerem óptima condição pré-operatória, associando-se a mais baixas morbidade e mortalidade peri-operatórias):
  - Nenhum registo de tensão arterial > 160/90 mmHg nas 24 h que antecedem a cirurgia
  - Hipotensão ortostática > 80/45 mmHg
  - Ausência de alterações do segmento ST ou da onda T na semana que precede a cirurgia
  - $\leq 1$  extra-sístole ventricular por cada 5 minutos

## CONCLUSÕES

Apesar de não haver consenso relativamente ao tratamento pré-operatório mais adequado de um doente com feocromocitoma, estudos retrospectivos sugerem que os bloqueadores  $\alpha$  são os fármacos de eleição<sup>8,17,20</sup>. Os bloqueadores  $\beta$  e os antagonistas dos canais de cálcio são usados como adjuvantes quando a tensão arterial alvo não é atingida ou em casos de taquicardia/taquiarritmia<sup>35</sup>. A metirosina é considerada um agente de segunda linha. A expansão pré-operatória do volume plasmático também está recomendada<sup>5</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Young Jr WF. Pheochromocytoma and Paraganglioma, In: Williams Textbook of Endocrinology, 11<sup>a</sup> ed, 2007 Saunders Elsevier 507-522.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-329.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-675.
- Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-369.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
- Orchard T, Grant CS, van Heerden JA, Weaver A. Phaeochromocytoma – continuing evolution of surgical therapy. *Surgery* 1993; 114: 1153-1158.
- Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 901-906.
- Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The Preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 1998; 26: 196-200.
- Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with phaeochromocytoma *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 613-617.
- Goldstein RE, O'Neill Jr JA, Holcomb 3<sup>rd</sup> GW et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-764.
- Hack HÁ, Brown TC. Preoperative management of pheochromocytoma – a paediatric perspective *Anaesth Intens Care* 1999; 27: 112-113.
- Young Jr WF. Pheochromocytoma: issues in diagnosis, treatment. *Compr Ther* 1997; 23:319-326.
- Shapiro B, Fig L. Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 443-481.
- Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma – views on current management. *Eur J Surg Oncol* 2003; 2: 321-329.
- Manger WM, Gifford Jr RW. Pheochromocytoma: current diagnosis and management. *Cleve Clin North Am* 1993; 18: 443-481.
- Manelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 405-416.
- Van der Horst-Schivers ANA, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *The Neth Journal of Med* 2006; 64: 290-295.
- Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26: 1037-1042.
- Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with phaeochromocytomas. *Int Surg* 2002; 87: 191-194.
- Malchoff CD, MacGillivray D, Shichman S. Pheochromocytoma treatment in Mansoor GA, ed. Secondary hypertension. Totowa NJ: Humana Press 2004; 235-249.
- Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(11): 4069-4079.
- Kanto J. Current status of labetalol and other agents that block both  $\alpha$ - and  $\beta$ -blocking agents. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 617-628.
- Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma. *Lancet* 1978; 1: 1045-1046.
- Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-521.
- Perry LB, Gould AB Jr. The anesthetic management of phaeochromocytoma effect of preoperative adrenergic blocking drugs. *Anesth Analg* 1972; 51: 36-40.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24(4): 539-553.
- Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of phaeochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery* 1989; 106: 1149-1154.
- Takahashi S, Nakai T, Fujiwara R, Kutsumi Y, Tamai T, Miyabo S. Effectiveness of long-acting nifedipine in pheochromocytoma. *Jpn Heart* 1989; 30: 751-757.

29. Serfas D, Shoback DM, Lorell BH. Pheochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: apparent suppression of symptoms and noradrenaline secretion by calcium-channel blockade. *Lancet* 1983; 2: 711-713.
30. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999; 161: 764-767.
31. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60: 439-444.
32. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 1990; 212: 621-628.
33. Grosse H, Schroder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. The importance of high-dose receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma. *Anaesthesist* 1990; 39: 313-318.
34. Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesthesiol Clin North Am* 1987; 5: 269-275.
35. Balabaud-Pichon V, Bopp P, Levy F, et al. Excision of adrenal pheochromocytoma and coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 344-346.
36. Pacak K, Keiser HR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In: DeGroot LJ, Jamenson JL, eds. *Endocrinology*. 5<sup>th</sup> ed 2006; Philadelphia: Elsevier Saunders; 2501-253.
37. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, Delbridge LW, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current concepts. *Med J Aust* 2005; 183(4): 201-4.
38. Pereira MA, Souza BF, Freire DS, et al. Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48/5: 751-775.

# Síndrome do ovário poliquístico – do diagnóstico ao tratamento

Souto SB<sup>1</sup>, Carvalho Braga D<sup>2</sup>, Medina JL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna de Endocrinologia do Hospital de S. João

<sup>2</sup>Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital de S. João

<sup>3</sup>Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João · Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Selma B. Souto · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital de S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto  
E-mail: selmasouto@yahoo.com

## RESUMO

O síndrome do ovário poliquístico é uma entidade clínica frequente caracterizada por hiperandrogenismo e oligo-anovulação. A introdução dos critérios de Roterdão incluiu no diagnóstico a morfologia dos ovários. As suas implicações clínicas incluem infertilidade, hiperplasia endometrial e complicações metabólicas. A modificação do estilo de vida é a primeira intervenção terapêutica para prevenção das complicações metabólicas e melhoria da fertilidade. As terapias farmacológicas estão disponíveis para regular o ciclo menstrual, tratar os sintomas de hiperandrogenismo e melhorar os parâmetros metabólicos como a pré-diabetes nas situações em que as modificações no estilo de vida são insuficientes.

## PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome do ovário poliquístico; SOP; Hiperandrogenismo; Anovulação; Hirsutismo; Insulino-resistência; Diabetes mellitus tipo 2.

## SUMMARY

*Polycystic ovary syndrome is a condition characterized by hyperandrogenism and oligo-anovulation. The introduced Rotterdam criteria also incorporate morphologic characteristics of the ovaries as one of the diagnostic criteria. The clinical problems include reduced fertility, endometrial hyperplasia and metabolic complications. Lifestyle therapies are first-line treatment for prevention of metabolic complications and improve fertility. Pharmacological therapies are available to regulate menstrual cycles, treat symptoms of hyperandrogenism and improve metabolic parameters such as prediabetes in situations where lifestyle interventions are insufficient.*

## KEY-WORDS

*Polycystic ovary syndrome; PCOS; Hiperandrogenism; Anovulation; Hirsutism; Insulin resistance; Type 2 diabetes mellitus.*

## INTRODUÇÃO

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) foi descrito pela primeira vez por Stein e Leventhal em 1931 e desde então é reconhecido como um dos distúrbios endócrinos mais comum nas mulheres e a causa mais frequente de infertilidade feminina<sup>1-3</sup>. Afecta cerca de uma em cada quinze mulheres em todo o mundo<sup>4,5</sup>. No entanto,

encontra-se subdiagnosticado pelo facto de algumas mulheres não considerarem as irregularidades menstruais e o hirsutismo um problema médico<sup>6</sup>. A sua etiologia é desconhecida; porém alguns estudos sugerem uma origem genética influenciada pelo ambiente gestacional e/ou por factores ambientais<sup>4</sup>. Estudos familiares demonstraram maior prevalência do distúrbio em determinadas famílias do que na população



geral<sup>3,7</sup>. O diagnóstico de SOP tem complicações médicas a longo prazo, com aumento do risco de infertilidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus (DM) tipo 2, doença cardiovascular, apneia do sono e esteatose hepática não alcoólica<sup>4,6,8</sup> e implicações familiares nas irmãs e nas filhas das mulheres diagnosticadas<sup>9</sup>.

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE SOP

Em 1990, na conferência do *National Institutes of Health* (NIH), foram definidos como critérios de diagnóstico a presença de oligo-anovulação e hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, inexplicados por outras causas<sup>3,6,8</sup>. Posteriormente, no consenso de 2003 da *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ARMS), definiram-se os critérios de diagnóstico de Roterdão, como a existência de dois dos três critérios seguintes: oligo-anovulação, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico inexplicados por outras causas e/ou presença de ovários poliquísticos<sup>3,5,6,8,10</sup>. Com estes critérios foi possível identificar dois fenótipos adicionais, nomeadamente mulheres com ovários poliquísticos e hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, mas sem anovulação e mulheres com ovários poliquísticos e anovulação mas sem hiperandrogenismo<sup>3,5,11</sup>. Num estudo efectuado em mulheres com anovulação, verificou-se que a prevalência de SOP era 1,5 vezes superior com os critérios de Roterdão do que com os da NIH<sup>12</sup>. Em 2006 a *Androgen Excess Society* (AES), definiu

SOP como a presença em simultâneo de hirsutismo e/ou hiperandrogenemia e oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos, excluindo-se outras causas de hiperandrogenismo<sup>13</sup>.

## ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

A etiologia do SOP é desconhecida, mas parece existir uma origem genética e maior propensão em algumas famílias. Num estudo efectuado em familiares de primeiro grau de 93 doentes verificou-se que em 35% das mães pré-menopáusicas e em 40% das irmãs existiam critérios de SOP<sup>3,15</sup>. Num outro estudo, foram avaliadas 115 irmãs de 80 mulheres com SOP, constatando-se que 22% tinham critérios de SOP<sup>3,16</sup>.

A patofisiologia permanece igualmente por esclarecer, sabendo-se actualmente que envolve interações complexas entre os androgénios, os ovários, as gonadotrofinas e a insulina<sup>17</sup>.

## ALTERAÇÕES ANDROGÉNICAS

Em 60 a 80 % das mulheres com SOP existe hiperandrogenismo, sugerindo que alterações da esteroidogénese podem contribuir para a anomalia primária<sup>4,8</sup>. As células da teca dos ovários poliquísticos segregam *in vitro* androgénios em excesso sob condições basais e em resposta à estimulação com LH<sup>4</sup>. A secreção excessiva mantém-se nas células em cultura, sugerindo uma associação genética, mas até à data, nenhum dos genes associados à síntese de esteróides foi implicado.

O conceito de que o hiperandrogenismo induz ovários poliquísticos é suportado por um estudo no qual o tratamento com antiandrogénios, reduziu o volume ovárico e melhorou o aspecto anormal dos folículos em adolescentes com SOP<sup>4,18</sup>. Outros estudos sugerem uma acção directa dos androgénios nas células ováricas, tendo sido verificado que a administração de dihidrotestosterona em fêmeas de macacos *reshus* induziu modificações na morfologia ovárica semelhante a ovários poliquísticos<sup>4,19</sup>. Adicionalmente, um polimorfismo num receptor androgénico que afecta a potência da actividade androgénica foi implicado<sup>4,20,21</sup>.

TABELA I – Critérios de diagnóstico de SOP. Adaptado de Barth e colaboradores<sup>14</sup>

NIH (1990)	Critérios de inclusão: 1. Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico 2. Oligo-anovulação 3. Exclusão de distúrbios relacionados
ESHRE/ARMS (Roterdão 2003)	Inclui dois dos seguintes e exclusão de distúrbios relacionados: 1. Oligo ou anovulação 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovários poliquísticos
Androgen Excess Society (2006)	Critérios de inclusão: 1. Hirsutismo e/ou hiperandrogenemia 2. Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos 3. Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados

## ALTERAÇÕES DA FOLICULOGÊNESE

Os ovários poliquísticos têm 2 a 6 vezes mais folículos primários, secundários e folículos antrais do que os ovários saudáveis, porém é desconhecido o mecanismo que determina o excesso de folículos<sup>4</sup>. Estudos revelam uma associação positiva entre o número de folículos e os níveis séricos de testosterona e androstenediona nas mulheres com SOP<sup>4,22-24</sup>.

O maior número de folículos pode estar relacionado com efeito trófico dos androgénios nas células foliculares primatas<sup>19</sup>. Outra hipótese é a de que os folículos dos ovários poliquísticos, se desenvolvem muito devagar, devido a sinais de crescimento deficientes do oócito ou pelo efeito inibidor do excesso de hormona anti-Mulleriana<sup>4</sup>. Em mulheres com anovulação e SOP, o crescimento folicular antral pára quando o folículo tem diâmetro < 10 mm, que é o estadio imediatamente antes da emergência do folículo dominante, o que poderá estar relacionado com excesso de estimulação das células foliculares pela insulina, LH ou ambas em associação a um ambiente hiperandrogénico.

## ALTERAÇÕES DAS GONADOTROFINAS

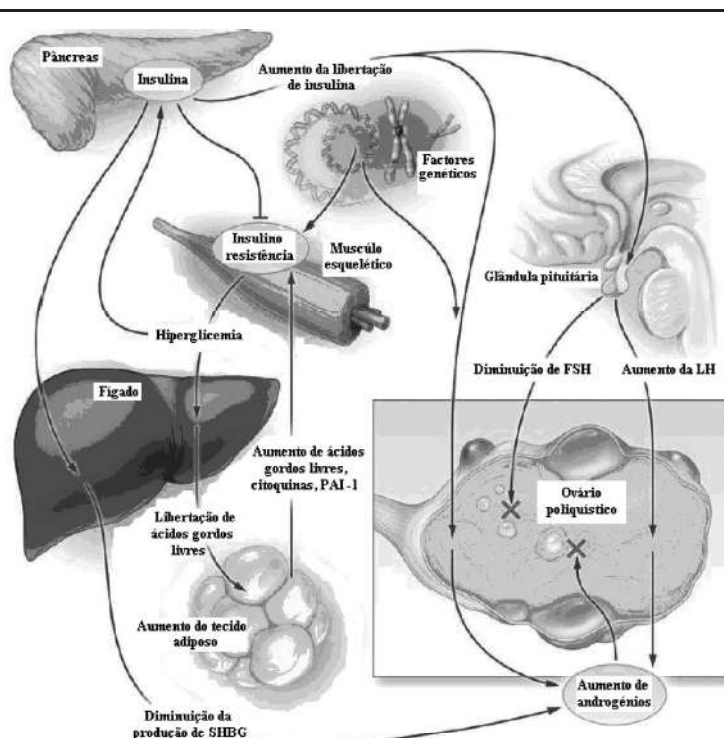
Existe um padrão de pulsatilidade anormal das gonadotrofinas, com secreção excessiva de LH e secreção normal de FSH, com consequente aumento da razão LH/FSH, sobretudo em doentes com peso normal<sup>4</sup>. Este padrão é exacerbado pelos testes com GRH, que aumenta a LH e a 17-hidroxiprogesterona circulante. Estes dados sugerem a presença de um defeito no eixo hipotálamo-hipófise, que é suportado pela evidência de um aumento da sensibilidade da hipófise à estimulação com corticotropina *releasing factor* (CRF), resultando num excesso de hormona adrenocorticotrópica, com as inerentes implicações.

## ALTERAÇÕES NA ACÇÃO DA INSULINA

As mulheres com SOP têm insulino-resistência periférica, em graus variáveis<sup>4,25</sup>. A insulino-resistência e a hiperinsulinemia compensatória têm um papel importante no SOP, incluindo o excesso de androgénios e a anovulação (Figura 1)<sup>17</sup>. A insulina estimula a produção ovárica de androgénios. Os ovários permanecem sensíveis à insulina, mesmo quando outros tecidos como o músculo e o tecido adiposo apresentam insulino-resistência. Por outro lado, a hiperinsulinemia ao inibir a produção hepática de SHBG, aumenta os níveis de testosterona livre circulante.

A insulina impede a ovulação, directamente por afectação do desenvolvimento folicular, ou indirectamente, pelo aumento dos androgénios no interior dos ovários<sup>17</sup>. A insulina também pode actuar directamente no hipotálamo, na hipófise ou em ambos, regulando a libertação de gonadotrofinas, mas a contribuição da insulino-resistência nas manifestações das anormalias das gonadotropinas no SOP permanece incerta<sup>4</sup>.

FIGURA 1: Características patofisiológicas do SOP. Adaptado de Nestler<sup>17</sup>



## AValiação CLÍNICA

Perante a suspeita de SOP é importante obter a história menstrual detalhada e precisar o início dos sintomas de hiperandrogenismo, dado que existe habitualmente irregularidade menstrual crónica e aparecimento lento dos sintomas<sup>6</sup>. É fundamental apurar a existência de história pessoal ou familiar de hiperplasia adrenal congénita ou de doenças metabólicas.

O exame físico deve incluir a medição da pressão arterial, do índice de massa corporal e do perímetro da cinta<sup>6</sup>. A pele deve ser observada cuidadosamente pesquisando marcadores de insulino-resistência, como a *acantose nigricans* e de hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo e alopecia androgénica. A AES recomenda rastreio de intolerância à glicose, independentemente do peso corporal, com a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), realizada na avaliação inicial e a cada dois anos<sup>17,26,27</sup>.

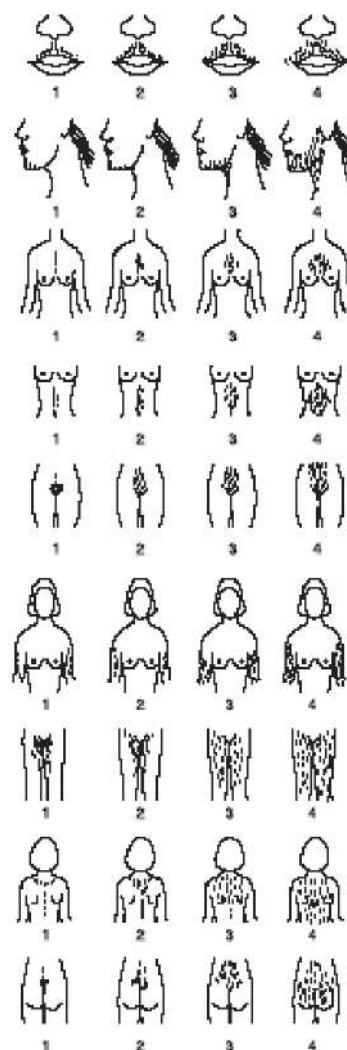
### HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

O hiperandrogenismo clínico apresenta-se com manifestações cutâneas tais como, hirsutismo, acne (especialmente na mulher mais nova) e alopecia androgénica (na mulher mais velha)<sup>4,14</sup>.

O hirsutismo é a manifestação mais comum, presente em 60% das mulheres<sup>4</sup>, influenciando negativamente a sua qualidade de vida<sup>1,28</sup>. É definido por excesso de pêlo terminal, que surge com um padrão masculino<sup>1,29,30</sup> e resulta da produção excessiva de androgénios e/ou da sensibilidade aumentada das unidades pilosebáceas aos androgénios<sup>1</sup>. A severidade não se correlaciona no entanto, com o nível de androgénios circulantes<sup>29</sup>.

A avaliação do hirsutismo é efectuada com base na escala desenvolvida por Ferriman e Gallwey<sup>14,29,31</sup>, na qual o corpo é dividido em 11 zonas e cada zona obtém uma pontuação de 0 (ausência de pêlo terminal) a 4 (crescimento de pêlo terminal extenso)<sup>14,31</sup>. Hatch e colaboradores sugeriram uma pontuação de 9 das 11 áreas inicialmente propostas por Ferriman, que excluem zonas menos androgénio sensíveis, sendo esta escala actualmente a preferida (Figura 2)<sup>1,32</sup>. Existem algumas limitações, nomeadamente a pontuação a partir da qual se

FIGURA 2: Escala de hirsutismo modificada de Ferriman-Gallwey (F-G). Adaptado de Yildiz<sup>1</sup>



considera hirsutismo (usualmente uma pontuação modificada de Ferriman-Gallwey  $\geq 6$  é considerado hirsutismo)<sup>1</sup> e ainda o facto de algumas mulheres terem sido submetidas a terapias de remoção pilosa aquando da avaliação<sup>14</sup>.

Na avaliação da distribuição pilosa, é importante distinguir hirsutismo de hipertricose, que designa o excesso de pêlo velo, distribuído sem padrão sexual e que pode traduzir características hereditárias ou estar associado a fármacos (por exemplo corticóides, fenitoína, diazóxido ou ciclosporina)<sup>1,29</sup>, anorexia nervosa ou irritação física da pele, entre outras causas<sup>1</sup>. A hipertricose apesar de não ser causada por excesso de androgénios, pode ser agravada nesta condição<sup>29</sup>.

O acne está presente em 15 a 25% dos casos<sup>8</sup>, perturbando a qualidade de vida das doentes<sup>1,33</sup>. É mais frequente na face, pescoço, região mamária, ombros e dorso<sup>1,34</sup>, sendo a severidade avaliada pelo número, tipo e distribuição das lesões<sup>1</sup>. A classificação mais comum é a da *American Academy of Dermatology*, em ligeiro, moderado ou severo, podendo ainda ser classificado pelo tipo de lesão como comedónico, papulopustular e nodulocístico<sup>1,35</sup>. Perante a existência de acne inflamatório, não habitual para a idade da doente, de forma severa e persistente, sem resposta ao tratamento<sup>36</sup> ou a presença de acne associado a hirsutismo ou irregularidades menstruais, deve-se suspeitar de hiperandrogenismo<sup>1</sup>.

A alopecia androgénica é outra manifestação de hiperandrogenismo, que consiste na perda de pêlos no couro cabeludo<sup>1</sup>. Existem várias causas de alopecia na mulher, como infeções, distúrbios auto-imunes, traumas e neoplasias, porém, a alopecia androgénica é a causa mais comum<sup>1,37</sup>. A perda de cabelo no couro cabeludo é mediada por androgénios<sup>1</sup>, que em excesso, encurtam a fase anagénica do pêlo do couro cabeludo (ao contrário da fase anagénica dos pêlos do corpo que se prolonga)<sup>1,38</sup>. Com os ciclos anagénicos sucessivos, os folículos ficam pequenos e curtos e os pêlos velos não pigmentados substituem os pêlos terminais<sup>1</sup>. A perda de cabelos pode ser difusa ou mais intensa na região frontal e parietal.

A posição da alopecia androgénica permanece pouco clara e apesar de mediada por androgénios parece ser mais dependente da deficiência de ferro<sup>14</sup>. As mulheres com alopecia androgénica não têm geralmente aumento dos androgénios circulantes, mas têm maior nível de 5-alfa-hidroxiase, que converte a testosterona em dihidrotestosterona, têm mais receptores dos androgénios e menos níveis de citocromo P450, que converte a testosterona em estrogénio<sup>1,39</sup>.

## HIPERANDROGENISMO BIOQUÍMICO

A definição de hiperandrogenismo bioquímico é controversa, não existindo consenso no que respeita aos androgénios a dosear na avaliação inicial, com que frequência devem ser medidos e qual a técnica analítica a utilizar<sup>14</sup>. Aparentemente, devem ser doseadas a testosterona total e livre, a DHEAS e possivelmente a

androstenediona. Relativamente ao doseamento de testosterona livre existem algumas limitações técnicas, sendo a alternativa o cálculo do índice livre de androgénios (Testosterona total/proteína transportadora das hormonas sexuais (SHBG) x 100)<sup>4,14</sup>. Porém, o doseamento da SHBG depende do grau de hiperinsulinemia, presente geralmente no SOP<sup>14</sup>.

O que se pretende, é identificar um estadió de hiperandrogenismo bioquímico, razão pela qual se avalia a testosterona livre, porque está mais frequentemente elevada<sup>14</sup>. Em 60-80% das doentes existe elevação dos níveis de androgénios, na maior parte dos casos de testosterona livre, e em 25% há elevação de DHEAS<sup>8</sup>.

A maioria dos laboratórios usa um intervalo de confiança de 95%, para definição dos valores de referência normais; porém 2 a 5% da população normal pode estar incluída nesses limites<sup>14</sup>. Por outro lado, se os quatro androgénios referidos forem doseados, a probabilidade de algum estar anormal é de 10% e se forem doseados em ocasiões diferentes é provável que haja resultados anormais. A definição dos valores de referência é importante, sendo a posição da *Endocrine Society* (ES) que cada laboratório em conjunto com os endocrinologistas defina os seus valores de referência para a testosterona<sup>14</sup>. Para esta definição, é necessário avaliar uma população de 120 mulheres sem SOP (clínica e ecografia), tendo em conta que os níveis de testosterona são influenciados por vários aspectos (Tabela 2).

TABELA 2 – Factores que alteram a concentração da testosterona. Adaptado de Barth e colaboradores<sup>14</sup>

### Factores psicológicos

- Libertação pulsátil durante o dia
- Ritmo diurno (manhã > tarde)
- Ciclo menstrual (fase lútea > fase folicular)
- Estação do ano (não altera testosterona total, mas a testosterona livre com 30% de diferença: Verão > Inverno)
- Idade da mulher com ou sem SOP (20 anos > 40 anos)

### Factores analíticos

- Reactividade cruzada com outros esteróides endógenos
- Interferência por anticorpos endógenos
- Fraco desempenho na escala feminina < 8 nmol/L

Para reduzir a variabilidade no diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico, Barth sugere que seja feito um único doseamento de

testosterona na manhã do dia 1 a 5 do ciclo menstrual<sup>14</sup>. Em mulheres com amenorreia é necessário definir critérios específicos.

No que concerne à LH e FSH, o seu doseamento foi rejeitado no consenso de Roterdão<sup>14</sup>. Estudos de Fauser e colaboradores verificaram que apenas 50% das mulheres com ovários poliquísticos tinham elevação da LH e 43% das mulheres com LH elevada apresentavam ovários poliquísticos<sup>40</sup>.

### ANOVULAÇÃO CRÓNICA

A anovulação crónica manifesta-se como oligo-amenorreia ou amenorreia<sup>4</sup>. A oligo-amenorreia é definida como menos de oito períodos menstruais por ano ou ciclos superiores a 35 dias e a amenorreia consiste na ausência de menstruação por mais de três meses, sem gravidez.

A presença de ciclos regulares não exclui anovulação crónica, sendo necessário dosear a concentração sérica de progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual (o valor mínimo mais usado no Reino Unido para identificar ovulação é 30 nmol/L no dia 21)<sup>4,14</sup>.

### IMAGEM OVÁRICA NA ECOGRAFIA

Em 75% dos casos observam-se ovários poliquísticos na ecografia transvaginal<sup>41</sup>. Os critérios ecográficos mais usados foram propostos por Dewailly e colaboradores<sup>24</sup> e reafirmados no consenso de Roterdão<sup>10,42</sup>. Estes critérios consideram a presença de pelo menos um ovário com volume superior a 10 mL e 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro<sup>4,43</sup>. Porém, tais critérios baseiam-se na avaliação ecográfica transvaginal, e cerca de 20% das mulheres recusa-se a realizar ecografia por esta via. Relativamente às adolescentes, a avaliação deve ser feita por ecografia transabdominal, e basear-se apenas na medição do volume do ovário, pois a avaliação dos folículos é menos sensível por via transabdominal, especialmente nas obesas<sup>4</sup>.

Nas condições em que a ecografia é inapropriada ou não está disponível, e em mulheres com mais de 35 anos, existe um método que pode facilitar o diagnóstico<sup>4</sup>, e que consiste no doseamento sérico da hormona anti-Mulleriana, segregada pelas células da granulosa de

folículos em desenvolvimento, sendo que os seus valores correlacionam-se com a contagem de folículos antrais em estudos piloto<sup>4,44</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de SOP implica sempre a exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, como tumores secretores de androgénios, hiperplasia adrenal congénita não clássica, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hiper ou hipotireoidismo<sup>4,6,8</sup>, para isso torna-se necessária a realização de exames laboratoriais para o diagnóstico diferencial, apresentados na Tabela 2.

Na presença de uma mulher com sinais de virilização, como hirsutismo, acne, alopecia androgénica, hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, diminuição do volume mamário e voz mais grossa, deve-se pesquisar um tumor produtor de androgénios<sup>1</sup>. A hiperplasia adrenal congénita não clássica, é um distúrbio autossómico recessivo secundário a mutações ou defeitos no gene CYP21, afectando 1 a 10% das mulheres hirsutas<sup>3</sup>. Na presença de anovulação crónica, devem ser doseadas a prolactina e a LH para excluir distúrbios do hipotálamo e da hipófise, que causam hiperprolactinemia (prolactina > 20-30 µg/L) ou deficiência gonadotrófica (LH < 2 UI/L) ou ambas<sup>4</sup> (Tabela 3).

A anovulação crónica relacionada com SOP não deve ser confundida com formas de amenorreia hipotalâmica funcional causadas por restrição calórica extrema e/ou exercício físico, sendo definida por amenorreia pelo menos de 6 meses (teste de gravidez negativo), com níveis de estrogénio plasmático baixo, que não responde a progestagénio na indução da menstruação<sup>4</sup> e LH, FSH, TSH, prolactina e androgénios normais e *ratio* LH/FSH menor que dois<sup>5,45</sup>.

Devemos ainda excluir o síndrome HAIRAN (*hiperandrogenic insulin-resistance acantosis nigricans*), que apresenta hiperinsulinismo, insulino-resistência e lipodistrofia<sup>3</sup>.

Considerar ainda que algumas mulheres com distúrbios da ovulação, sem SOP, têm ovários poliquísticos, nomeadamente doentes com hiperplasia suprarrenal congénita não clássica, bulimia e outros distúrbios alimentares, hiperprolactinemia ou amenorreia hipotalâmica funcional<sup>3,5</sup>. Algumas adolescentes

TABELA 3 – Testes laboratoriais para exclusão de outras causas de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo. Adaptado de Setji e Brown<sup>6</sup>

<i>Teste laboratorial</i>	<i>Avaliação de</i>	<i>Comentário</i>
Testosterona total e livre	<b>Tumor secretor de androgénios</b>	Dosear testosterona se existirem sintomas de tumor secretor de androgénios ou se hiperandrogenismo bioquímico for necessário para diagnóstico de SOP. Se testosterona T > 200 ng/dL, investigar tumor secretor de androgénios.
DHEAS	<b>Tumor secretor de androgénios da SR</b>	Dosear DHEAS se existirem sintomas de tumor produtor de androgénios. Elevações modestas podem existir no SOP, elevações maiores fazem suspeitar de tumor secretor de androgénios.
17-hidroxiprogesterona manhã	<b>Hiperplasia suprarrenal congénita não clássica</b>	Causa danificação da produção de cortisol, elevação compensatória da ACTH e excesso de produção de androgénios.
Cortisol e creatinina de 24 horas	<b>Síndrome de Cushing</b>	Pesquisar se irregularidades menstruais súbitas, hirsutismo tardio, HTA, acumulação de gordura supraclavicular, estrias abdominais e pele frágil.
Prolactina	<b>Hiperprolactinemia</b>	Causa comum de oligo-amenorreia que pode ser acompanhada de galactorreia. Dosear prolactina em mulheres com irregularidades menstruais.
Função tiroidea	<b>Hiper ou hipotiroidismo</b>	A disfunção tiroidea pode causar oligo-amenorreia. Deve ser avaliada em toda a mulher com irregularidades menstruais.

têm transitoriamente ovários com morfologia poliquística<sup>5,46</sup>.

## COMPLICAÇÕES

### REPRODUTIVAS

Nas mulheres com SOP, a oligo-anovulação pode levar a redução da fertilidade<sup>6</sup>. Por outro lado, a anovulação prolongada causa estimulação contínua do endométrio pelos estrogénios, aumentando o risco de hiperplasia e neoplasia endometrial<sup>6,47</sup>.

### METABÓLICAS

Cerca de 40% das obesas com SOP têm redução da tolerância à glicose<sup>48-50</sup>, sendo menos frequente nas magras<sup>51</sup>. Existe maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2 (cerca de 10% na 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> década<sup>48,49</sup>), diabetes gestacional, obesidade central, HTA, dislipidemia e esteatose hepática não-alcoólica<sup>6,52</sup>. Os marcadores de doença cardiovascular, como a espessura íntima-média da artéria carótida, a calcificação

das coronárias e a proteína C reactiva, também são anormais nestas mulheres<sup>6,52</sup>.

### PSICOLÓGICAS

Existe maior prevalência de depressão, distúrbios alimentares, redução da qualidade de vida e menor satisfação sexual nas doentes com SOP<sup>6</sup>.

## TRATAMENTO

A primeira linha terapêutica passa por modificação do estilo de vida da doente, sendo o recurso a terapia farmacológica avaliado individualmente<sup>6</sup>.

### ESTILO DE VIDA

As modificações da dieta e o exercício físico são a primeira linha do tratamento, especialmente nas mulheres obesas<sup>4,6,53</sup>. Existem vários estudos publicados sobre a resposta dos parâmetros endócrinos e metabólicos às modificações do estilo de vida, referenciados na Tabela 4.

Uma pequena redução do peso foi suficiente para levar à ovulação e aumentar a sensibilidade à insulina em 71% de obesas anovulatórias, parecendo que a redução da gordura abdominal associada à insulino-resistência contribui para a restauração da ovulação<sup>54</sup>. A perda de peso também aumenta a concentração de SHBG, reduz a concentração de testosterona e a estimulação androgénica da pele, melhora a função menstrual e favorece a concepção<sup>4</sup>. Estudos de Kiddy e colaboradores em 13 doentes demonstraram que a redução de 5% do peso leva a aumento da SHBG e redução do nível de testosterona livre<sup>55</sup>. Jakubowicz e colaboradores demonstraram que a redução de peso em 12 mulheres, aumentou a SHBG e diminuiu a 17-hidroxiprogesterona e a testosterona<sup>56</sup>. Hollmann e colaboradores estudaram 58 obesas anovulatórias com perda de peso média de 10,2 Kg, verificando que 80% teve melhoria dos ciclos menstruais e 29% engravidaram<sup>57</sup>. Estudos de Huber-Buchholz e colaboradores, em 18 mulheres com SOP e anovulação, verificaram que com perdas de peso de 2 a 5%, 9 doentes regularizaram os ciclos menstruais e 2 engravidaram<sup>54</sup>.

A perda de peso em mulheres obesas com SOP parece igualmente contribuir para a redução da dislipidemia, embora este parâmetro não tenha sido avaliado na maioria dos estudos. Andersen e colaboradores observaram uma redução de 29% do colesterol total e 31% dos triglicéridos com a redução de peso em 9 mulheres com SOP<sup>58</sup>. Moran e colaboradores demonstraram que a redução de 7,6% do peso corporal, resultou em redução de 8,8% do co-

lesterol total, 12,5% nos triglicéridos e 9,8% no colesterol LDL<sup>59</sup>.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

### Metformina

A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) recomenda o tratamento com metformina, especialmente se as mulheres tiverem excesso de peso ou forem obesas<sup>11,17</sup>. A metformina melhora a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, reduzindo a progressão para Diabetes Mellitus tipo 2 e contribui para a melhoria da ovulação<sup>6,17</sup>. Pode igualmente ser usada no tratamento da infertilidade isoladamente ou em associação com o citrato de clomifeno. A sua eficácia no hirsutismo não foi demonstrada<sup>17</sup>.

Para reduzir os efeitos secundários, deve ser iniciada em baixa dose, juntamente com as refeições<sup>17</sup>. Inicialmente 500 mg ao jantar (primeira semana), depois 500 mg ao pequeno-almoço e ao jantar (segunda semana), de seguida 500 mg ao pequeno-almoço e 1000 mg ao jantar (terceira semana) e finalmente 1000 mg ao pequeno-almoço e ao jantar. Não deve ser usada se houver envolvimento renal (creatinina sérica > 1,4 mg/dL), disfunção hepática, insuficiência cardíaca congestiva e abuso de álcool.

Alguns dos efeitos adversos incluem a acidose láctica (rara em doentes saudáveis), náuseas e diarreia (em 10 a 25%), má absorção da vitamina B12 (em tratamentos prolongados)<sup>17</sup>. Se os efeitos a nível do aparelho digestivo come-

TABELA 4 – Evidência da resposta dos parâmetros endócrinos e metabólicos à modificação do estilo de vida. Adaptado de Hoeger<sup>27</sup>

Parâmetro	Evidência nos estudos	Referência
Testosterona total	50% dos estudos não demonstram diminuição	[54, 56, 58-65]
Testosterona livre (medida directamente ou pelo índice livre de androgénios)	Maioria dos estudos sugere diminuição significativa.	[54-56, 59, 62, 63, 66]
LH	Maioria dos estudos não evidencia redução.	[54, 60, 61, 63, 64, 66]
SHBG	Maioria demonstra aumento.	[54, 55, 60, 61, 64-67]
Ciclos menstruais	Melhoria em mais de 50% das mulheres em todos os estudos.	[54, 57, 59-62, 68, 69]
Ovulação	Maioria dos estudos sugere melhoria.	[54, 61, 63, 65, 68, 69]
Hiperinsulinemia	Redução da insulina em jejum e melhoria da sensibilidade à insulina na maioria dos estudos.	[54, 57-62, 64, 65, 67, 68]
Lípidos	Não relatado na maioria dos estudos. Dados limitados sugerem melhoria do perfil.	[58, 59]

çarem com a dose inicial, esta deve ser mantida ou diminuída para 500 mg por dia durante 2 a 4 semanas, até aos sintomas desaparecerem. Felizmente, estes efeitos são transitórios, porém, em alguns casos, é necessário descontinuar o tratamento.

Nestler recomenda uma avaliação clínica a cada 3 meses de tratamento durante o primeiro ano, para monitorizar a eficácia e para estimular as alterações do estilo de vida<sup>17</sup>. Após o primeiro ano, a mulher pode ser observada a cada 6 a 12 meses, dependendo da resposta ao tratamento. Se houver alto risco de DM, deve repetir a PTGO a cada 2 a 3 anos, mesmo se medicada com metformina. Deve registar o calendário menstrual, assim que houver menstruação devemos avaliar se os ciclos são ovulatórios, pelo doseamento de progesterona sérica 7 dias antes da menstruação seguinte (> 4,0 ng/mL é consistente com fase lútea e ovulação). Se os ciclos menstruais e a ovulação são satisfatórios, o tratamento individual é avaliado. Para algumas mulheres o tratamento parece ser satisfatório apenas com metformina.

Os contraceptivos orais e os antiandrogénios não são recomendados na primeira consulta<sup>17</sup>. Posteriormente, nas mulheres que desejem fazer contracepção, pode ser adicionado um contraceptivo oral ao tratamento com metformina. Nos casos em que o hirsutismo é um problema, pode usar-se um contraceptivo oral e/ou um antiandrogénico.

### Contraceptivos orais

Os contraceptivos orais com estrogénios e progesterona, são usados para a protecção do endométrio e tratamento dos sintomas de hiperandrogenismo<sup>6</sup>. Nas adolescentes, para além de melhorar o hirsutismo e o acne, têm a vantagem de regularizar o ciclo menstrual e ter efeito contraceptivo<sup>4</sup>.

Os estrogénios melhoram a sintomatologia, por redução da produção ovárica de androgénios e aumento da produção hepática de SHBG<sup>4,6,47</sup>. Se estiverem contra-indicados pode fazer-se um ciclo de progestativo a cada 1 a 3 meses, com protecção do endométrio, porém sem melhoria do hiperandrogenismo<sup>6</sup>. A ciproterona em combinação com os estrogénios é um dos tratamentos mais efectivos para o hirsutismo, no entanto, são comuns os efeitos secundários

como cansaço, redução da libido, e alterações na função hepática<sup>4</sup>. O acne responde bem ao tratamento com contraceptivos orais com baixa dose de ciproterona ou drospirenona<sup>70</sup>. Para as mulheres em que o principal problema é a infertilidade, o tratamento é efectuado com citrato de clomifeno para induzir a ovulação<sup>17</sup>.

O uso de contraceptivos orais é discutido pelo facto da maioria das mulheres com SOP ser obesa e propensa a anomalias metabólicas, potenciadas pelos contraceptivos, que diminuem a sensibilidade à insulina, a tolerância à glicose, e alteram o perfil lipídico em mulheres saudáveis. Não obstante, estas alterações não parecem ser num grau que afecte o risco de diabetes ou doença cardiovascular<sup>4</sup>.

### Espironolactona

A espironolactona, na dose de 50 a 100 mg duas vezes por dia, pode ser usada para o hirsutismo, sendo geralmente associada a contraceptivos orais para potenciar o efeito antiandrogénico<sup>6</sup>. Pelos seus efeitos teratogénicos não deve ser prescrita na grávida.

### Tiazolodinedionas

A troglitazona melhora os níveis de glicemia, a ovulação, o hirsutismo e os níveis de testosterona livre; no entanto pela sua toxicidade hepática, foi retirada do mercado<sup>6</sup>. Mais recentemente, a rosiglitazona e a pioglitazona mostraram resultados promissores, que têm de ser confirmados em estudos posteriores.

### Outros tratamentos cosméticos

Existem vários tratamentos cosméticos para o hirsutismo, nomeadamente métodos físicos de remoção pilosa, tratamentos de longa duração (electrolise, laser, luz pulsada intensa) e tratamentos químicos (cremes depilatórios, eflornitina)<sup>30</sup>. A terapia com laser tem melhor resultado em pele clara e pêlo escuro<sup>6</sup>, e na fase anagénica<sup>30</sup>. A electrolise isolada ou em combinação com creme de eflornitina para atrasar o crescimento do pêlo, é eficaz no hirsutismo<sup>71</sup>. O creme de eflornitina pode ser usado isoladamente para o hirsutismo facial<sup>17</sup>.

Para a alopecia androgénica, o minoxidil tópico a 2 a 5% é o tratamento mais eficaz<sup>6,72,73</sup>.



### Tratamento cirúrgico

Entre 1930 e 1960, o tratamento cirúrgico era o único disponível para restaurar a ovulação<sup>74</sup>. O procedimento inicial, consistia na remoção por laparotomia de 50-75% de cada ovário, no entanto resultava em aderências pélvicas extensas. Em 1970 esta técnica tornou-se menos popular com o aparecimento de terapias médicas para induzir a ovulação.

A cirurgia laparoscópica tornou-se numa alternativa nos casos de resistência ovulatória ao citrato de clomifeno<sup>74</sup>. Comparativamente à indução médica da ovulação, a cirurgia laparoscópica tem a vantagem de ser efectuado num único procedimento, não ser necessária monitorização intensiva, e de não apresentar risco de ovulação múltipla ou hiperestimulação ovárica. A laparoscopia está indicada nas mulheres com ovulação resistente ao clomifeno, com hipersecreção persistente de LH, aquelas que precisam de intervenção laparoscópica pélvica por outro motivo ou que residem longe do hospital para serem submetidas a monitorização intensiva do tratamento médico.

### CONCLUSÃO

O SOP é um distúrbio comum, com uma variabilidade fenotípica considerável, mantendo-se controversa a sua correcta definição. Os recentes critérios de diagnóstico assumem que a clínica, os parâmetros laboratoriais e a ecografia são variáveis dicotómicas, sem terem em consideração o efeito do observador. Porém, o diagnóstico de hiperandrogenismo clínico permanece na dependência do examinador e estão igualmente por esclarecer os critérios específicos de hiperandrogenismo bioquímico. Assim sendo, o diagnóstico desta entidade mantém-se um desafio para os clínicos e para os investigadores que procuram distinguir entre um distúrbio primário ou secundário a outra patologia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 167-76.
2. Azziz R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.
3. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 193-205.
4. Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370(9588): 685-97.
5. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 781-5.
6. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120(2): 128-32.
7. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 569-76.
8. Azziz R, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-45.
9. Yildiz BO, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 2031-6.
10. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41-7.
11. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11(2): 126-34.
12. Broekmans FJ, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *Bjog* 2006; 113(10): 1210-7.
13. Legro RS, Azziz R, Giudice L. A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 331-6.
14. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 811-5.
15. Kahsar-Miller MD, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 53-8.
16. Legro RS, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(25): 14956-60.

17. Nestler, J.E., Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
18. De Leo, V, et al. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1): 99-102.
19. Vendola KA, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101(12): 2622-9.
20. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3484-8.
21. Hickey T, Chandu A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 161-5.
22. Welt CK, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4842-8.
23. Pache TD, et al. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59(3): 544-9.
24. Jonard S, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18(3): 598-603.
25. Dunaif A, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41(10): 1257-66.
26. Salley KE, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546-56.
27. Hoeger KM. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 293-310.
28. Sonino N, et al. Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J* 1993; 69(809): 186-9.
29. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353(24): 2578-88.
30. Randall VA, et al. New dimensions in Hirsutism. *Lasers Med Sci* 2006; 21(3): 126-33.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-7.
32. Hatch R, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(7): 815-30.
33. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(Suppl 4): 3-5.
34. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(Suppl 1): S36-8.
35. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002; 70(2): 101-5.
36. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3): 677-705.
37. Sawaya ME. Clinical updates in hair. *Dermatol Clin* 1997; 15(1): 37-43.
38. Randall VA., Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(4): 439-57.
39. Drake LA, et al. Guidelines of care for androgenetic alopecia. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996; 35(3 Pt 1): 465-9.
40. Fauser BC, et al. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(5): 445-52.
41. Carmina E, et al. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 413-9.
42. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
43. Farquhar CM, et al. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4(1): 54-9.
44. Pigny P, et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 941-5.
45. Berga SL, Daniels TL, Giles DE. Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1024-30.
46. Rosenfield RL, et al. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 5): 1285-9.
47. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-2.
48. Legro RS, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-9.

49. Ehrmann DA, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 141-6.
50. Ehrmann DA, et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 66-71.
51. Gambineri A, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53(9): 2353-8.
52. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 1): S20-1.
53. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
54. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1470-4.
55. Kiddy DS, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(6): 757-63.
56. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 556-60.
57. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11(9): 1884-91.
58. Andersen P, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44(5): 611-6.
59. Moran LJ, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 812-9.
60. Pasquali R, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767-74.
61. Pasquali R, et al. Body fat distribution and weight loss in obese women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(1): 185-7.
62. Kiddy DS, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1): 105-11.
63. Guzick DS, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61(4): 598-604.
64. Van Dam EW, et al. Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(4): E865-72.
65. Clark AM, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10(10): 2705-12.
66. van Dam EW, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(4): E615-20.
67. Hamilton-Fairley D, et al. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 363-7.
68. Clark AM, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1502-5.
69. Crosignani PG, et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18(9): 1928-32.
70. van Vloten WA, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69(4 Suppl): 2-15.
71. Shapiro J, Lui H. Treatments for unwanted facial hair. *Skin Therapy Lett* 2005; 10(10): 1-4.
72. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4(22): 1-11.
73. Lucky AW, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(4): 541-53.
74. Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 271-80.

# Deficiência de mineralocorticóides: estaremos perante um iceberg?

Sousa A, Rodrigues E, Medina JL

Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Ana Sousa · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto  
E-mail: [sousa.ana.margarida@gmail.com](mailto:sousa.ana.margarida@gmail.com)

## RESUMO

As anomalias da síntese e/ou metabolismo mineralocorticóide afectam de forma importante a regulação do equilíbrio hídrico e electrolítico. O diagnóstico destas situações é estabelecido perante a presença de alterações típicas das concentrações extracelulares de potássio, sódio e hidrogénio. As perturbações podem ser adquiridas ou hereditárias, em que na maioria dos casos os mecanismos moleculares precisos têm sido identificados. Os síndromes de excesso de mineralocorticóides têm sido amplamente estudados e revistos na literatura. No lado oposto temos as situações de deficiência mineralocorticóide que, apesar de serem frequentes e responsáveis pela maioria dos casos de hipercalemia inexplicada (principalmente o hipoaldosteronismo hiporreninémico), permanecem muitas vezes esquecidas pela prática clínica.

A privação a nível tecidual da acção mineralocorticóide pode resultar do mau funcionamento do sistema renina-angiotensina, da incapacidade da supra-renal em sintetizar aldosterona ou da falência dos órgãos-alvo em reconhecer e responder às hormonas mineralocorticóides.

## PALAVRAS-CHAVE

Deficiência de mineralocorticóides; Hipoaldosteronismo hiporreninémico; Aldosterona; Hipercalemia.

## SUMMARY

*Abnormalities of mineralocorticoid synthesis and/or metabolism profoundly affect the regulation of electrolyte and water balance and of blood pressure. Characteristic changes in extracellular potassium, sodium and hydrogen ion concentrations are usually diagnostic. Deficiency may be acquired or inherited, in most of which the precise molecular changes have been identified. The syndromes of mineralocorticoid excess have been extensively studied and published in literature. On the other side we have the syndromes of mineralocorticoid deficiency, which are very frequent but so many times forgotten in our daily practice.*

*Deprivation of the tissues of the influence of mineralocorticoids can arise from a failure of stimulatory control, from a failure of adrenal corticosteroid synthesis or from a failure of the target tissue to recognize and/or respond to the hormones.*

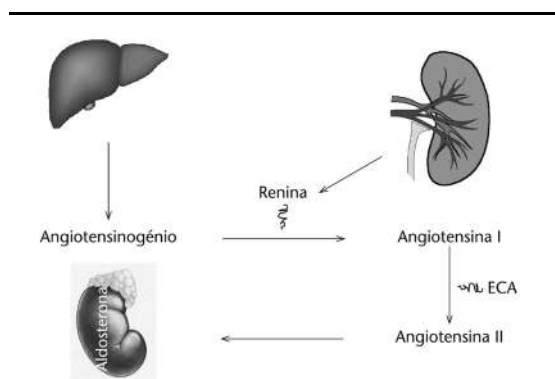
## KEY-WORDS

*Mineralocorticoid deficiency; Hyporeninaemic hypoaldosteronism; Aldosterone; Hyperkalemia.*

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAA) E A REGULAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE POTÁSSIO

O angiotensinogénio é o precursor de todos os peptídeos que fazem parte do sistema RAA e é sintetizado a nível hepático. Uma vez na circulação sanguínea é clivado pela renina, uma enzima segregada pelas células justaglomerulares do rim para o lúmen das arteríolas renais aferentes. A remoção de quatro aminoácidos da molécula de angiotensinogénio conduz à formação de angiotensina I. Por sua vez, esta é convertida em angiotensina II através da enzima conversora da angiotensina (ECA), uma enzima que se encontra na membrana das células endoteliais. A angiotensina II estimula a produção de aldosterona na zona glomerulosa do córtex supra-renal, cuja síntese também é potenciada pelo potássio, ACTH, catecolaminas (como a noradrenalina) e endotelinas<sup>1</sup> (Figura 1).

FIGURA 1 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona



ECA – enzima conversora da angiotensina

O receptor da aldosterona é um factor de transcrição da superfamília dos receptores intracelulares esteróides/retinóides/tiroideus que está presente no rim (tubos distais e ductos colectores), cólon distal, glândulas sudoríparas e salivares, coração e hipocampo. Um dos seus genes-alvo é o canal epitelial de sódio, sobre o qual exerce uma acção primordial<sup>2,3,4,5</sup>.

A ligação da aldosterona ao seu receptor na célula renal estimula a reabsorção de sódio através da membrana. À medida que este é reabsorvido a electronegatividade do lúmen aumenta, o que por sua vez promove a secreção de

potássio através de um canal de potássio. Várias doenças ou fármacos podem interferir a diversos níveis com estes mecanismos, comprometendo a excreção renal de potássio e conduzindo a situações de hipercalemia. A afinidade deste receptor para a aldosterona é idêntica à do cortisol, pelo que a inactivação deste último a nível local assume uma importância extrema<sup>4</sup>.

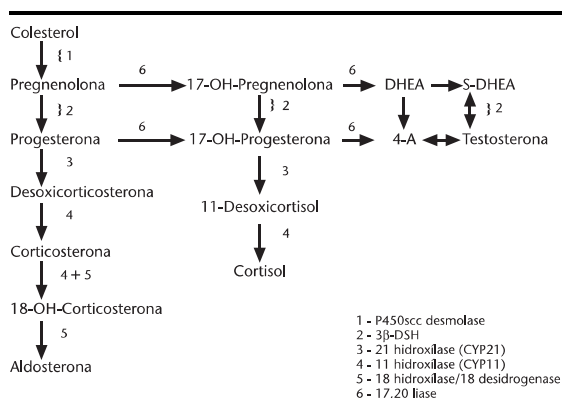
## ESTEROIDOGÉNESE

O córtex supra-renal produz três tipos principais de hormonas: glicocorticóides (cortisol, corticosterona), mineralocorticóides (aldosterona, desoxicorticosterona) e esteróides sexuais (maioritariamente androgénios), sendo que todas elas derivam da molécula precursora de colesterol. Os estrogénios são constituídos por 18 átomos de carbono, os androgénios têm 19 e os glicocorticóides e progestagénios são esteróides com 21 átomos de carbono<sup>6,9</sup>.

A etapa inicial da esteroidogénese consiste no transporte do colesterol intracelular para a membrana mitocondrial interna de forma a ser convertido em pregnenolona por intermédio do citocromo P450<sub>sc</sub>. A importância da *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) na mediação desta etapa tem sido demonstrada em diversos estudos. Esta enzima é induzida através de um aumento do AMPc intracelular secundário à ligação da ACTH ao seu receptor, fenómeno indispensável na esteroidogénese supra-renal. A pregnenolona é convertida no citoplasma em progesterona pela acção da 3-hidroxiesteróide desidrogenase tipo II, que por sua vez é hidroxilada em 17-hidroxiprogesterona (17-HOP). A enzima CYP17 também possui actividade 17,20-líase, importante na produção dos androgénios supra-renais, dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. A hidroxilação do carbono na posição 21 é levada a cabo pela 21-hidroxilase e ocorre quer na molécula de progesterona (zona glomerulosa), quer na de 17-HOP (zona fasciculada), com a formação de desoxicorticosterona (DOC) e 11-desoxicortisol, respectivamente. A etapa final na síntese de cortisol a partir do 11-desoxicortisol ocorre na mitocôndria e envolve a enzima CYP11B1, 11-hidroxilase. Na zona glomerulosa esta enzima pode converter a DOC em corticosterona, reacção que também pode ser mediada pela

CYP11B2 ou sintetase da aldosterona. Por sua vez, esta última é necessária à conversão da corticosterona em 18-HO-corticosterona e desta em aldosterona<sup>6,9</sup> (Figura 2).

FIGURA 2 – Esteroidogénese



## DEFICIÊNCIA DE MINERALOCORTICÓIDES – ETIOLOGIAS

A suspeição clínica da existência de deficiência de mineralocorticóides surge quando estamos perante hipercalemia persistente e quando estão excluídos casos de insuficiência renal, depleção marcada de volume plasmático (que ocorre frequentemente na insuficiência cardíaca congestiva), suplementação com potássio ou utilização de diuréticos poupadores de potássio<sup>7</sup>.

A maioria dos doentes com deficiência de mineralocorticóides possui défice (seja de síntese ou funcional) de aldosterona e hipercalemia ligeira. O desenvolvimento de hipercalemia franca é mais comum com a associação de outros factores de risco que agravem a excreção renal de potássio, tais como insuficiência renal, hipoperfusão renal e o uso de alguns fármacos, principalmente inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs). Apesar de a aldosterona promover a retenção de sódio, a presença de hiponatremia é pouco frequente, devido à acção compensatória de outros factores que também retêm sódio (angiotensina II e noradrenalina). Pode verificar-se hiponatremia em indivíduos mais jovens ou com insuficiência supra-renal primária, situações em que poderá existir défice concomitante de cortisol que estimula a secreção de hormona antidiurética<sup>8</sup>.

As situações de deficiência de mineralocorticóides podem ter diversas etiologias. As mais frequentes são as que envolvem a síntese/secreção de renina, a síntese de aldosterona ou a resposta renal à aldosterona (Tabela 1)<sup>8</sup>.

TABELA I – Causas de deficiência de mineralocorticóides

Síntese/secreção de renina
· Hipoaldosteronismo hiporreninémico
· Hipoaldosteronismo pós-suprarrenalectomia
· AINEs, bloqueadores $\beta$
Síntese de aldosterona
· Insuficiência supra-renal primária (Doença de Addison)
· Hiperplasia congénita da supra-renal
· Deficiência isolada de síntese de aldosterona
· Heparina, IECA, ciclosporina
Resposta renal à aldosterona
· Pseudo-hipoaldosteronismo
· Doença tubulo-intersticial
· Espironolactona, triamtereno, amiloride, trimetoprim, pentamidina

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides, IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina. Adaptado de Rose B, Nieman L. Etiology and treatment of hypoaldosteronism (type 4 RTA).

Para o diagnóstico diferencial das diversas etiologias são imprescindíveis os doseamentos da actividade plasmática da renina, aldosterona e cortisol séricos, realizados preferencialmente após a administração de furosemida ou após 3 horas de ortostatismo, manobras que nos indivíduos normais estimulam a libertação de renina e conseqüentemente de aldosterona<sup>8</sup>.

## 1. SÍNTESE/SECREÇÃO DE RENINA

### 1.1. HIPOALDOSTERONISMO HIPORRENINÉMICO (ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL TIPO 4)

É uma forma relativamente comum, responsável por cerca de 50 a 70% dos casos de hipercalemia inesperada, tendo sido descrita pela primeira vez em 1973 por Brown<sup>10</sup>. Embora também ocorra perturbação da síntese de aldosterona (por disfunção do sistema RAA local) e uma certa diminuição da resposta à aldosterona nos órgãos-alvo, a principal disfunção ocorre ao nível da produção de renina. Nos doentes diabéticos a diminuição da produção de renina

resulta principalmente de um defeito de conversão da pró-renina em renina. Por outro lado, a expansão do volume plasmático que muitas vezes apresentam conduz à produção aumentada de peptídeo natriurético auricular que por sua vez inibe a libertação de renina e a secreção de aldosterona induzida pela hipercalemia. Vários outros mecanismos têm também sido implicados no mau funcionamento do sistema RAA nos doentes diabéticos: lesão do aparelho justaglomerular, insuficiência do sistema nervoso simpático e perturbação na produção das prostaglandinas renais. O hipoaldosteronismo hiporreninémico é mais comum em doentes com insuficiência renal (coexistem em 80% dos casos) devida a nefropatia diabética ou nefrite intersticial crónica (Tabela 2)<sup>2,6,8,11</sup>.

TABELA 2 – Formas de nefrite intersticial crónica frequentemente associadas a hipoaldosteronismo hiporreninémico

· Lúpus eritematoso sistémico	
· Síndrome da imunodeficiência adquirida	
· Nefrolitíase	· Anemia de células falciformes
· Mieloma	· Nefrocalcinose
· Amiloidose	· Hiperuricemia
· AINEs	· Anomalias anatómicas

O hipoaldosteronismo hiporreninémico surge habitualmente na 5ª a 7ª década de vida e é mais frequente no sexo masculino. Clinicamente cursa com hipercalemia, acidose metabólica e critérios analíticos de insuficiência renal. Os doentes podem apresentar caimbras ou arritmias cardíacas associadas à hipercalemia, que é caracteristicamente desproporcionada para o grau de insuficiência renal. Os valores de pressão arterial habitualmente encontram-se normais ou aumentados, e não existe hipotensão postural, ao contrário do que acontece na insuficiência supra-renal. A esta forma de hipoaldosteronismo associam-se muitas vezes vários factores precipitantes, nomeadamente fármacos (suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio, AINEs, bloqueadores  $\beta$ ) e deficiência de insulina. Laboratorialmente, o hipoaldosteronismo hiporreninémico cursa com níveis diminuídos de aldosterona e actividade plasmática de renina e normais de cortisol<sup>2,6,9</sup>.

A maioria dos doentes com esta patologia não necessita de tratamento, apenas vigilân-

cia clínica e evicção de factores precipitantes (AINEs, bloqueadores  $\beta$ , diuréticos poupadores de potássio, IECAs, antagonistas dos canais de cálcio, heparina). A manutenção de um bom controlo glicémico é fundamental já que a hiperglicemia e a insulinopenia acentuam a hipercalemia, assim como uma restrição alimentar de potássio. Nos casos mais graves pode utilizar-se a fludrocortisona na dose de 0,2 a 1 mg/dia durante 2 semanas. Eventualmente poderá ser usada em simultâneo a furosemida, uma vez que estes doentes não possuem défice de sódio e, como tal, podem tornar-se hipertensos com a reposição mineralocorticóide. Nos doentes muito idosos, com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial (HTA) ou insuficiência renal crónica graves, pode ser mais prudente usar só o diurético, pelo risco de sobrecarga de volume<sup>12</sup>. A utilização de alcaçuz seria à partida uma boa alternativa terapêutica porque, ao permitir a inibição da degradação renal de cortisol facilitaria a ligação deste último ao receptor mineralocorticóide. No entanto, levanta problemas semelhantes à utilização da fludrocortisona pelo risco de HTA e edema<sup>6,7,8</sup>.

## 1.2. HIPOALDOSTERONISMO PÓS-SUPRARRENALECTOMIA

Nos doentes com aldosteronoma unilateral a supra-renal contralateral está habitualmente suprimida, pelo que após a remoção do adeno- ma poderá surgir uma situação transitória de deficiência de mineralocorticóides. A expansão crónica do volume plasmático condicionada pelo excesso pré-operatório de mineralocorticóides e o uso concomitante de espironolactona são os principais mecanismos envolvidos nesta forma de hipoaldosteronismo, pelo que a última deverá ser suspensa 2 a 3 dias previamente à cirurgia<sup>2</sup>.

## 1.3. FÁRMACOS

São vários os fármacos que perturbam a secreção de renina (ciclosporina, AINEs, bloqueadores  $\beta$ ). Os mais utilizados na prática clínica são os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), que bloqueiam a libertação de renina<sup>13</sup> e os bloqueadores  $\beta$ , que inibem a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular<sup>2</sup>.

## 2. SÍNTESE DE ALDOSTERONA

### 2.1. INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL PRIMÁRIA (DOENÇA DE ADDISON)

Apenas a forma primária da insuficiência supra-renal cursa com défice de mineralocorticóides. A doença de Addison é rara e pode ter diversas etiologias (Tabela 3). A etiologia mais frequente nos países desenvolvidos é a auto-imune e habitualmente cerca de 50% destes doentes têm outra doença auto-imune associada, sendo que a tiroideia é a mais comum. As manifestações clínicas mais frequentes são a fraqueza, fadiga, anorexia, emagrecimento, sintomas gastrintestinais, hiperpigmentação e a hipotensão<sup>6</sup>.

TABELA 3 – Etiologia da insuficiência supra-renal primária

<i>Auto-imune</i>
· Esporádica
· Síndrome poliglandular auto-imune tipo I
· Síndrome poliglandular auto-imune tipo II (S. Schmidt)
<i>Infecções</i>
· Tuberculose
· Infecções fúngicas
· Citomegalovírus
· HIV
<i>Metástases</i>
<i>Doenças infiltrativas</i>
– Amiloidose
– Hemocromatose
<i>Hemorragia supra-renal (S. Waterhouse-Friderichsen – após septicemia meningocócica)</i>
<i>Adrenoleucodistrofias</i>
<i>Hipoplasia supra-renal congénita</i>
· Mutações DAX-1, SF-1
<i>Deficiência glicocorticóide familiar</i>
· Mutações do receptor ACTH ou melanocortina 2 (MCR2)
<i>Suprarrenalectomia bilateral</i>

Adaptado de Paul M. Stewart: *The adrenal cortex. William's Textbook of Endocrinology*, 11ª edição, cap. 14, 2007.

Nestes casos a deficiência mineralocorticóide pode preceder em cerca de um ano o défice de glicocorticóide. A aldosterona e o cortisol encontram-se invariavelmente diminuídos, ao passo que a renina está aumentada. Os doentes apresentam de forma frequente acidose metabólica e hiponatremia<sup>2,6</sup>. O diagnóstico definitivo estabelece-se habitualmente após o

teste de estimulação rápida com ACTH, com demonstração de níveis subnormais de cortisol (pico <19 µg/dl). O tratamento implica a reposição glicocorticóide e mineralocorticóide e a liberalização da ingestão de sal. A hidrocortisona é administrada na dose de 15 a 20 mg de manhã e 5 a 10 mg à tarde de forma a minorar os sintomas clínicos. A dose de corticóide deve ser ajustada em períodos de *stress*. A fludrocortisona na dose habitual de 0,1 mg (0,05-0,2) por dia pode ser ajustada em função da pressão arterial, pulso, edemas, ionograma (K<sup>+</sup>) e actividade plasmática da renina<sup>6</sup>.

### 2.2. HIPERPLASIA CONGÉNITA DA SUPRA-RENAL

As formas de hiperplasia congénita da supra-renal que mais frequentemente se associam a défice de mineralocorticóides são as deficiências de 21-hidroxilase, nas formas perdedoras de sal, e 3β-hidroxiesteróide desidrogenase, esta última uma entidade rara. Os síndromes de deficiência de 11β ou 17α-hidroxilase também cursam com hipoaldosteronismo, embora nestes casos exista um estado de excesso de mineralocorticóide devido à acumulação do metabolito desoxicorticosterona (DOC). Os indivíduos afectados apresentam hipotensão, hiponatremia e hipercalemia. Os níveis de aldosterona e cortisol encontram-se suprimidos enquanto que a renina e os androgénios da supra-renal estão aumentados, estes responsáveis pela clínica de virilização e ambiguidade genital que os doentes do sexo feminino habitualmente apresentam. O pseudohermafroditismo pode estar presente nos indivíduos do sexo masculino com deficiência de 3β-hidroxiesteróide desidrogenase uma vez que esta enzima também existe a nível das gónadas<sup>2</sup>.

O diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase estabelece-se após a demonstração de valores elevados de 17-hidroxiprogesterona durante a prova de estimulação com ACTH. A deficiência de 3β-hidroxiesteróide desidrogenase cursa com níveis aumentados de pregnenolona 17α-HO-pregnenolona e DHEA<sup>6</sup>.

O tratamento é substitutivo e implica a administração de glicocorticóide e eventualmente de fludrocortisona (0,1-0,2 mg/dia) nos casos em que ocorra deficiência mineralocorticóide<sup>6</sup>.



## 2.3. DEFICIÊNCIA ISOLADA DE SÍNTESE DE ALDOSTERONA

### 2.3.1. Forma primária

O defeito primário da síntese de aldosterona é uma doença autossómica recessiva causada por mutações no gene CYP11B2 que condicionam deficiência da enzima sintetase da aldosterona, também designada por metiloxidase da corticosterona (CMO)<sup>14</sup>. A deficiência isolada da síntese de aldosterona ocorre ao nível da conversão da corticosterona em 18-OH-corticosterona (tipo 1) ou da mesma em aldosterona (tipo 2).

Na maioria dos casos manifesta-se entre a primeira semana e os três meses de vida sob a forma de crise de privação de mineralocorticóides durante o período neonatal (hipercalcemia, acidose metabólica, hiponatremia, vômitos, desidratação) e atraso do crescimento. A variante tipo 2 pode manifestar-se apenas durante a meia-idade. A gravidade das manifestações clínicas relaciona-se de forma inversa com a idade de diagnóstico e tende a tornar-se menos intensa à medida que a criança cresce<sup>6,8,9,15</sup>.

Ambos os tipos são formas laboratoriais de hipoaldosteronismo hiperreninémico com valores normais de cortisol. No tipo 1 os níveis de 18-OH-corticosterona estão diminuídos, pelo que a sua razão com a aldosterona é inferior a 10. O tipo 2 caracteristicamente possui 18-OH-corticosterona elevada, de modo que a razão entre esta última e a aldosterona é superior a 100<sup>2,6</sup>. O tratamento com fludrocortisona é necessário durante a infância, embora possa ser suspenso na maioria dos adultos, com excepção durante períodos óbvios de perda de sódio (vômitos, diarreia, período menstrual)<sup>2,15</sup>.

### 2.3.2. Forma secundária

Também designada por “hipoaldosteronismo hiperreninémico”, é uma forma de deficiência de mineralocorticóide frequente em doentes críticos, com sépsis ou em choque cardiogénico. Estão descritas inúmeras etiologias na literatura: estimulação prolongada pela ACTH que nestas circunstâncias compromete a actividade da sintetase da aldosterona, hipóxia, fármacos, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e peptídeo natriurético auricular. Esta forma de hipoaldosteronismo não está associada a complicações clínicas major, pelo que só por si não justifica qualquer terapêutica. Será prudente

manter a vigilância e evitar os fármacos ou factores que exacerbem o hipoaldosteronismo<sup>2</sup>.

## 2.4. FÁRMACOS

Entre os fármacos causadores de deficiência isolada de aldosterona salientam-se:

- *Heparina* – exerce um efeito tóxico directo sobre a zona glomerulosa da supra renal, embora o hipoaldosteronismo seja pouco comum. Isto é verdade para doses tão baixas como 20.000 U/dia durante 5 dias e para as heparinas de baixo peso molecular<sup>16</sup>. Esta acção tóxica tem sido atribuída ao clorobutanol, usado como estabilizador, e não à própria molécula de heparina.
- *IECAs* – actuam por interrupção do eixo renina-angiotensina-aldosterona e habitualmente causam apenas hipercalcemia ligeira<sup>17</sup>. O problema é que se associam frequentemente a graus variados de insuficiência renal e a diuréticos poupadores de potássio.
- *Ciclosporina* – são vários os mecanismos implicados no hipoaldosteronismo induzido pela ciclosporina: o mais importante é a inibição da síntese de aldosterona induzida pela angiotensina II, mas também a supressão do crescimento e da capacidade esteroidogénica das células do córtex supra-renal e a perturbação da transcrição após a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticóide<sup>18</sup>.
- *Antagonistas dos canais de cálcio* – actuam por inibição directa da produção e secreção de aldosterona<sup>2</sup>.

## 3. RESPOSTA RENAL À ALDOSTERONA

### 3.1. PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO

As situações de pseudo-hipoaldosteronismo são formas raras de perda de sal que se manifestam durante o período neonatal e que constituem defeitos na resposta tubular renal aos mineralocorticóides. A suspeita clínica surge perante a ausência de resposta à terapêutica substitutiva com mineralocorticóide. As crianças apresentam-se desidratadas e com atraso de

crescimento; a nível laboratorial estão presentes hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, com níveis elevados de renina e aldosterona. A taxa de filtração glomerular é normal e a função supra-renal está preservada<sup>2,19</sup>.

### 3.1.1. Tipo 1

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 subdivide-se na forma renal ou autossómica dominante e na forma generalizada ou autossómica recessiva, apesar de poderem existir formas esporádicas. A forma renal é de menor gravidade e deve-se a mutações inactivadoras heterozigóticas no gene do receptor mineralocorticoide. Ocorre melhoria espontânea do quadro clínico após os primeiros anos de vida, o que permite a suspensão da terapêutica. A forma generalizada persiste até à idade adulta e surge na sequência de mutações inactivadoras homozigóticas no canal epitelial de sódio<sup>20,21</sup> (fenómeno oposto ao que ocorre no síndrome de Liddle, no qual estão presentes mutações activadoras do gene que codifica o mesmo canal de sódio)<sup>22,23</sup>. É uma doença multiorgânica (atinge o rim, glândulas sudoríparas, glândulas salivares e mucosa do cólon), cursa com hipercalemia e acidose grave e manifesta-se através de infecções e *stress* respiratórios neonatais, colelitíase e polihidrâmnios. Ambas as formas são resistentes à substituição com mineralocorticóides. O tratamento passa pela suplementação com cloreto de sódio (na dose de 2 a 8 g/dia nas formas renais e até 45 g/dia nas generalizadas), utilização de resinas permutadoras de cations, diálise peritoneal nos casos de hipercalemia muito grave, indometacina ou hidroclorotiazida quando está associada hipercalemia<sup>2,24</sup>.

### 3.1.2. Tipo 2

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 ou Síndrome de Gordon (também designado por “HTA familiar hipercalemica”) é de transmissão autossómica dominante e não constitui uma verdadeira forma de pseudo-hipoaldosteronismo. Surge na sequência de mutações da família WNK (cínases da serina-treonina) que condicionam resistência à acção da aldosterona apenas a nível do transporte tubular de potássio<sup>25,26</sup>. Manifesta-se sob a forma de hipercalemia associada a retenção de sódio, HTA e supressão da renina, constituindo o fenótipo oposto do Síndrome de Gitelman (doença autossómica re-

cessiva causada por mutações inactivadoras do gene que codifica o canal de sódio/cloro sensível às tiazidas, que cursa com alcalose, hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalciúria)<sup>2,8,27</sup>.

### 3.1.3. Tipo 3

Na maioria dos casos é uma forma adquirida e transitória de resistência mineralocorticoide de causa desconhecida, que surge em doentes com patologia renal subjacente (obstrutiva ou infecciosa) e perdas excessivas cutâneas ou intestinais de sódio. A redução da taxa de filtração glomerular é condição *sine qua none*<sup>2</sup>.

## 3.2. FÁRMACOS

Os medicamentos que perturbam a resposta renal à aldosterona são competidores directos ou indirectos desta hormona a nível do túbulo renal. A espironolactona exerce uma competição directa a nível dos receptores de aldosterona, embora também possa interferir a nível da sua síntese. Os fármacos triamtereno, amiloride, trimetoprim e pentamidina promovem o encerramento dos canais de sódio de forma não dependente da aldosterona. A hipercalemia induzida pelo trimetoprim é dose-dependente e mais habitual em doentes idosos ou com SIDA<sup>2,8,28,29</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Weber K. Aldosterone and congestive heart failure. NEJM 2001; 345(23).
2. DeGroot L. Endocrinology; 5ª edição 2006; parte 11, capítulo 129, www.endocrinotext.com.
3. Pearce D, Bhargava A, Cole TJ. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. Vitam Horm 2003; 66: 29-76.
4. Palmer B. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. N Engl J Med 2004; 351: 585-92.
5. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science 1987; 237(4812): 268-275.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. William's Textbook of Endocrinology 11ª edição 2007; capítulo 14: 445-503.
7. Rose B, Nieman L. Diagnosis of hyperkalemia and

- hypoaldosteronism (type 4 RTA). [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2007.
8. Rose B, Nieman L. Etiology and treatment of hypoaldosteronism (type 4 RTA). [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2007.
  9. Connell J, Fraser R, Davies E. Disorders of mineralocorticoid synthesis. *Best Pract Res Clinic Endoc and Metab* 2001; 15(1): 43-60.
  10. Brown JJ, Chinn RH, Fraser R, et al. Recurrent hyperkalemia due to selective aldosterone deficiency: correction by angiotensin infusion. *Br Med J* 1973; 1: 650-654.
  11. Kalin MF, Poretzky L, Seres DS, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with AIDS. *Am J Med* 1987; 82: 1035.
  12. Sebastian A, Schambelan M, Sutton JM. Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *Am J Nephrol* 1984; 4: 287.
  13. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, et al. Incidence of hyperkalemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 107.
  14. Portrat-Doyen S, Tourniaire J, Richard O, et al. Isolated aldosterone synthase deficiency caused by simultaneous E198D and V386A mutations in the CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 4156-4161.
  15. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 81.
  16. Koren-Michowitz M, Avni B, Michowitz Y, et al. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 299.
  17. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, et al. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 1982; 73: 719.
  18. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, et al. Cyclosporine and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: A cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 2002; 143(5): 1932-1941.
  19. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: Pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephro* 2002; 13: 2399.
  20. Sartorato P, Lapeyraque AL, Armanini D, et al. Different inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in 14 families affected by type I pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2508-2517.
  21. Nystrom AM, Bondeson ML, Skanke N, et al. A novel nonsense mutation of the mineralocorticoid receptor gene in a Swedish family with pseudohypoaldosteronism type I (PHA1). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 227-231.
  22. Thomas CP, Zhou J, Liu KZ, et al. Systemic pseudohypoaldosteronism from deletion of the promoter region of the human Beta epithelial Na(+) channel subunit. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27(3): 314-319.
  23. Saxena A, Hanukoglu I, Saxena D, et al. Novel mutations responsible for autosomal recessive multisystem pseudohypoaldosteronism and sequence variants in epithelial sodium channel alpha-, beta-, and gamma-subunit genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3344-3350.
  24. Stone RC, Vale P, Rosa FC. Effect of hydrochlorothiazide in pseudohypoaldosteronism with hypercalciuria and severe hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4): 501-503.
  25. Faure S, Delaloy C, Leprivey V, et al. WNK kinases, distal tubular ion handling and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2463-2467.
  26. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1107.
  27. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, et al. Increase chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1991; 324: 472.
  28. Perazella MA, Mahnensmith RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole: Hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol* 1996; 46: 187.
  29. Marinella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: An analysis of reported cases. *Gerontology* 1999; 45: 209.

# O argumento para a inclusão de uma dieta com baixos valores de hidratos de carbono no tratamento e prevenção da síndrome metabólica

Silvestre R

*Doctor of Philosophy em Fisiologia do Exercício e Metabolismo · Instituto Desporto de Portugal – Complexo de Piscinas do Jamor · Gabinete de Avaliação, Controlo e Aconselhamento do Treino*

**Correspondência:**

Dr. Ricardo Silvestre · Av<sup>a</sup> Quinta Grande, Nº 8, 5<sup>ª</sup>dt · Alfragide · 2610-159 Amadora · E-mail: [ricsilvestre@gmail.com](mailto:ricsilvestre@gmail.com)

## RESUMO

Ao mesmo tempo que se observou uma progressiva epidemia da obesidade nas últimas três décadas, houve uma declarada tentativa de adoptar dietas com consumos baixos de gorduras. O aparente insucesso destas dietas em diminuir a extensão da epidemia levanta algumas questões sobre a sua eficiência como recomendação alimentar. A diminuição da ingestão de gorduras na alimentação é geralmente associada a elevadas ingestões de hidratos de carbono (HC) que por sua vez se associa a disfunções metabólicas. A caracterização da síndrome metabólica (SMet) é normalmente apresentada como um conjunto de cinco condições: obesidade, hiperinsulinemia, elevados níveis de glicemia, baixa concentração de C-HDL, hipertrigliceridemia e hipertensão. Dietas com reduzido consumo em hidratos de carbono (DBVHC), demonstram que uma diminuição da ingestão de HC pode ser uma opção válida como estratégia para a prevenção e tratamento da SMet. Os sintomas da SMet são precisamente aqueles que são melhorados por uma DBVHC. Este efeito não é totalmente surpreendente uma vez que é sabido que HC alimentares tendem a aumentar os níveis de glicose, insulina, triglicéridos (TG) e a baixar a concentração de C-HDL. Igualmente, a uma redução na ingestão de HC, não se observa necessariamente um aumento do valor total absoluto de proteína e gordura ingerida na alimentação. Apenas se alterarão as proporções relativas de cada um desses macronutrientes, mas sem alteração dos valores absolutos. Em conclusão, na maior parte das definições da SMet, existem cinco sintomas que são significativamente melhorados com a restrição de HC. Este estilo de modificação nas hábitos alimentares é uma estratégia para perda de peso, controlo da glicemia, diminuição da insulinemia, diminuição da quantidade de TG, e aumento da concentração de C-HDL.

## PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome metabólica; Dieta; Hidratos de carbono.

## SUMMARY

*During the last three decades, at the same time that a progression on the obesity epidemics was observed, there was a declared effort to adopt diets with a reduced consumption of fat. The apparent failure of this kind of diets in decreasing this epidemic raises some concerns regarding its efficiency as a nutritional recommendation. Decreasing the ingestion of fat from the daily caloric intake it's generally associated with an increase in the consumption of carbohydrates (CH) which are associated to metabolic dysfunctions. The characterization of the metabolic syndrome (MetS) it's normally*

presented as a cluster of five conditions: obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia, lower HDL-C, hypertriglyceridemia and hypertension. Diets with a reduced consumption of CH (LCD) have shown that decreasing the ingestion of CH could be an effective strategy for the prevention and treatment of MetS. The MetS symptoms are exactly the ones that are improved by an LCD. This happens due to the fact that increased ingestion of CH can lead to increased levels of blood glucose, insulin, triglycerides (TAG) and to a decrease in the concentration of HDL-C. Equally, a reduction of the ingestion of CH does not necessarily have to translate into an increase of total values for protein and fat consumption in the meals. There is a shift on the relative proportions of each macronutrient, but without changes in the total values for consumption. In conclusion, in the definition of MetS there are five symptoms that are significantly improved with a restriction on the ingestion of dietary CH. LCD diets are a valuable strategy for weight loss, glycemic control, decreases in insulinemia, decreases in TAG concentrations and increases in HDL-C.

#### KEY-WORDS

Metabolic syndrome; Diets; Low-carbohydrate diet.

## INTRODUÇÃO

A associação entre obesidade, diabetes tipo 2, doença cardiovascular e hipertensão é conhecida há já algum tempo. Um dos primeiros passos para a sua codificação foi apresentado em 1988, por Gerald Reaven<sup>1</sup>. Existe hoje um princípio unificador a que foi dado o nome da “síndrome metabólica” (SMet). A caracterização da SMet, apesar de não ser consensual, é normalmente apresentada como um conjunto de cinco condições: obesidade, hiperinsulinemia, elevados níveis de glicemia, baixa concentração de colesterol nas lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), hipertrigliceridemia e hipertensão. Ao mesmo tempo que se observou uma progressiva epidemia da obesidade nas últimas três décadas, houve uma declarada tentativa de adotar dietas com consumos baixos de gorduras (DBVGord)<sup>2,3</sup>. Esta diminuição da ingestão de gorduras é de facto real: nos Estados Unidos, e de acordo com a *United States Daily Allowance Continuing Survey of Food Intakes by Individuals*<sup>3</sup>, o valor absoluto de gordura consumida decresceu durante a epidemia de obesidade (apesar de ter havido um ligeiro aumento do consumo em mulheres entre os anos de 1994-1995). Este aparente insucesso das DBVGord em diminuir a extensão da epidemia levanta algumas questões sobre a sua eficiência como recomendação alimentar. A diminuição da ingestão de gorduras na alimentação é geralmente associada a elevadas ingestões de hidratos de carbono (HC) que por sua vez se associa a disfunções

metabólicas<sup>4,5</sup>. Vários autores defendem que os aumentos recentes de alguns destas disfunções metabólicas podem ser dependentes das alterações dramáticas na ingestão calórica, nomeadamente desde a introdução do açúcar refinado e farinha nos hábitos alimentares<sup>6,7</sup>. Uma análise histórica e uma leitura sem preconceitos da investigação mais recente na área das dietas com reduzido consumo em hidratos de carbono (DBVHC), demonstra que uma diminuição da ingestão de HC pode ser uma opção válida como estratégia para a prevenção e tratamento da SMet. Os sintomas da SMet são precisamente aqueles que são melhorados por uma DBVHC<sup>8,9</sup>. Este efeito não é totalmente surpreendente uma vez que é sabido que HC alimentares tendem a aumentar os níveis de glicose, insulina, triglicédeos (TG) e a baixar a concentração de C-HDL. No entanto, muitas das indicações alimentares não enfatizam a restrição de HC como uma maneira viável de tratar a SMet. Isto apesar de vários autores terem indicado a associação entre melhorias na SMet e restrição em HC<sup>9-12</sup>.

## MÉTODOS

A metodologia utilizada para a criação deste artigo foi uma revisão de bibliografia de um “corpo de conhecimento” sobre os efeitos da aderência a uma DBVGord e/ou a uma DBVHC. A literatura científica seleccionada

pode ser encontrada em revistas científicas da especialidade, tanto de natureza médica (JAMA, NEJM, etc.), nutricional (AJCN, Nutrition and Metabolism, etc.) metabólica e fisiológica (Metabolism, AJP, etc.) entre outras disciplinas. Para além dessa revisão de literatura, o autor acumula a experiência da concepção e aplicação de estudos com diversas dietas em participantes humanos, com a consequente recolha de informação, análise de resultados, e produção de conteúdos científicos.

## REVISÃO DE LITERATURA

Em Janeiro de 2008, o grupo liderado pela doutora Isabel do Carmo<sup>13</sup> apresentou os dados referentes à epidemia da obesidade em Portugal. Nesse artigo foram apresentados resultados onde se pode constatar que a prevalência da condição de excesso de peso/obesidade aumentou de 49,6% (referente ao período de 1995-1998) para 53,6% no período de 2003-2005. Nas conclusões do artigo pode-se ler que “apesar da obesidade ter sido identificada com um problema de saúde pública há uma década, ações tomadas para a redução deste problema parecem não ter sido efectivas até ao momento”. Os autores apresentam uma estratégia louvável, de desenvolver programas de intervenção a nível de melhoria da saúde pública em grupos com níveis sócio-económicos mais reduzidos, e com menores níveis de educação. No entanto, outras explicações para a falta de “efectividade destas ações” podem ser encontradas a nível bioquímico e metabólico. Dietas que contêm entre 50 a 60% da ingestão calórica de HC têm sido uma recomendação alimentar típica, inclusive para pacientes com diabetes tipo 2 (Dt2) e com a SMet<sup>14-16</sup>. No entanto, evidência resultante de estudos epidemiológicos<sup>17,18</sup> demonstraram existir uma relação entre a ingestão de HC (medido pela carga glicémica) e o risco de Dt2 e doença cardiovascular (DCV). No *Framingham Offspring Study*<sup>19</sup> os índices glicémicos e as cargas glicémicas foram positivamente associadas à SMet. Estudos prospectivos também ligam a ingestão de HC ao desenvolvimento de Dt2<sup>18,20</sup>. Para além destes estudos, intervenções de natureza clínica demonstram existir uma pioria do controlo glicémico e consequentemente a ocorrência de dislipidémia em pacientes com

diabetes que se encontrem em DBVGord<sup>4,5,21,22</sup> enquanto DBVHC podem reduzir significativamente estas disfunções metabólicas<sup>23-28</sup>. Está igualmente demonstrado que em situações de ingestão alimentar “à vontade” (*ad libitum*), aderentes a DBVCarb revelam reduções naturais na ingestão de calorias e com reportada satisfação<sup>23,29</sup>. Estes resultados merecem uma análise mais detalhada da caracterização das DBVHC e quais os seus benefícios como estratégia alimentar.

## DEFINIÇÃO DE DBVHC

Existem diferentes versões sobre qual a diferença de ingestão de HC para uma dieta ser considerada de baixos valores de HC. Algumas recomendações sugerem que um aporte inferior a 20% da ingestão calórica deve provir de HC, com valores absolutos de ingestão inferior a 50 a 60 g/dia, chegando por vezes a valores tão reduzidos como menos de 20 a 30 g/dia, por curtos períodos de tempo. Outras investigações recomendam um limite para uma DBVHC de ingestões de HC inferiores a 200 g/dia. Westman e col.<sup>30</sup> propõem que a designação “dieta com baixo consumo de HC” seja atribuída a dietas com valores de ingestão de HC entre 50 e 150 g/dia, valor suficiente para a formação de corpos cetónicos mensuráveis na urina. Repetidamente é apresentado que, a uma diminuição na ingestão de HC relacionam-se aumentos na ingestão alimentar de gordura e proteína. No entanto, existe evidência que demonstra que nem sempre há um aumento na ingestão destes macronutrientes quando da adesão a uma DBVHC. Isto acontece possivelmente devido a uma redução de apetite e aumentos de saciedade provocados por este estilo de dieta<sup>29,31</sup>. É interessante notar que em situações de ingestão “à vontade” de gordura ou proteína numa DBVHC, este estilo de dietas consegue ser muitas vezes hipocalórica tanto por desenho ou devido a uma redução natural na ingestão de calorias<sup>23,24,29,31,32</sup>. Um estudo em particular demonstrou existir uma redução natural de ingestão calórica quando a ingestão de HC é restrita a 5 a 10% da ingestão calórica total<sup>33</sup>. Num outro estudo, considerado como de referência, uma DBVHC causou valores iguais na sensação de fome relativamente a uma DBVGord, apesar de a ingestão calórica

com a DBVHC ter sido inferior em 1000 kcal<sup>23</sup>. Um grupo de investigadores sugere que os aderentes das DBVHC não substituem necessariamente HC por proteína ou gordura, mas que reduzem o consumo de produtos ricos em amido e produtos com açúcar<sup>29</sup>. Assim, devido a esta redução na ingestão de HC, não se observa necessariamente um aumento do valor total absoluto de proteína e gordura ingerida na alimentação. Apenas se alterarão as proporções relativas de cada um desses macronutrientes, mas sem alteração dos valores absolutos.

## DBVHC E COMPOSIÇÃO CORPORAL

É consensualmente aceite que a primeira estratégia para o combate à SMet deve ser a redução de peso corporal. Dados de vários estudos demonstram que, mesmo uma modesta redução de 2 a 10% do peso inicial pode melhorar significativamente o controlo glicémico, reduzir a hiperinsulinemia, e combater outras disfunções metabólicas<sup>34,35</sup>. No entanto, o método para alcançar essa perda de peso é controverso. Dietas ricas em HC desenhadas para perda de peso, apesar de poderem ser efectivas para muitas pessoas, têm sido superficialmente apresentadas como uma “recomendação base”. Os estudos que lidam com este estilo de intervenção encontram-se normalmente associados a outras mudanças nos hábitos de vida que são variáveis que podem influenciar directamente a composição corporal. De forma geral, os dados publicados suportam a ideia de que DBVHC são, pelo menos, tão eficientes como outras estratégias para perder peso. Resultados experimentais demonstram que as DBVHC promovem uma melhoria no perfil lipídico<sup>9</sup>, não têm contra-indicações a nível de funcionamento renal<sup>9,36</sup>, e que desenvolvem efeitos benéficos devido à utilização do organismo de corpos cetónicos<sup>37,38</sup>. Tradicionalmente, um aumento de ingestão de gordura tem sido considerado como a causa principal para o aumento de obesidade, no entanto, parece ser o aumento da ingestão de HC, e especialmente o aumento de HC refinados, o factor mais importante para um aumento de peso e para o desenvolvimento da obesidade<sup>39</sup>. Devido a essa observação, existe um apelo para a definição de estratégias alimentares baseadas

em baixos índices de glicemia<sup>40</sup>. Controlo de peso é influenciado por dois factores: balanço calórico e composição de macronutrientes. O primeiro factor é consensualmente aceite e espera-se que qualquer dieta que seja hipocalórica deva efectivamente produzir uma perda de peso<sup>41</sup>. Como já apresentado, as DBVHC são capazes de produzir essa redução na ingestão de calorias naturalmente<sup>23,24,29,31,32</sup>. Quanto ao segundo ponto, num estudo recente foi demonstrado que uma perda significativa de peso corporal foi conseguida com uma DBVHC (menos de 10% de calorias provenientes de HC) apesar de um maior número de calorias consumidas (1855 kcal/dia), comparado com uma dieta DBVGord, que teve uma ingestão calórica mais reduzida (1562 kcal/dia)<sup>42</sup>. Foram também observadas melhorias na composição corporal em outros estudos com DBVHC<sup>10,23,24,28,32,43</sup>, nomeadamente perdas significativas de massa gorda na zona abdominal, que é um marcador de obesidade visceral associado ao aumento de risco de desenvolver a SMet<sup>29,32,43,44</sup>. Estes resultados abrem caminho para a introdução do conceito de “vantagem metabólica” que irá ser abordado mais á frente na secção “DBVHC e metabolismo”. É frequentemente defendido que melhorias na composição corporal em dietas DBVHC ou DBVGord não são estatisticamente diferentes ao final de um ano de intervenção<sup>23,28</sup>. Apesar de este ser considerado um argumento decisivo para os oponentes das DBVHC, na verdade, esta constatação é, por ela própria, uma admissão que este estilo de dieta deve ser incluída na “discussão” sobre estratégias para combater a SMet. E, por outro lado, os defensores das DBVHC referem que nos estudos que mostraram ganhos idênticos a nível da composição corporal com estes dois tipos de dietas, os participantes que se encontravam nas DBVHC tiveram a liberdade de aumentar a ingestão de HC à medida que a dieta progredia no tempo. Devido a esta alteração da dieta é possível assumir que a eficiência das DBVHC tenha diminuído, afectando significativamente os resultados finais. Igualmente, a restrição de gordura alimentar por si mesma, não melhora a perda de peso a longo prazo (um ano ou mais) ou previne o ganho do peso perdido<sup>45</sup>, e apresenta taxas de aderência modestas<sup>46</sup>. Como já apresentado anteriormente, o dado mais revelador é que, paralelamente ao aumento dos

valores de obesidade, se verifica uma redução no consumo de gordura e de um aumento no consumo de HC<sup>3,47</sup>.

## DBVHC E METABOLISMO

Um dos resultados directos observados em participantes em estudos com DBVHC é uma redução não forçada no consumo de calorias e uma maior perda de peso. Esta observação levou à criação de teorias sobre uma possível “vantagem metabólica” que ajudará a explicar estes fenómenos. Este princípio baseia-se na conclusão que existe uma maior perda de peso por caloria consumida relativamente à ingestão de dietas ricas em gordura. As causas directas não são ainda conhecidas, mas alguns autores têm apresentado explicações possíveis de natureza metabólica. A mudança de hábitos alimentares para uma diminuição da ingestão de HC, resulta numa mudança de processos metabólicos mais “glucocêntricos” para “adipocêntricos”<sup>30</sup>. Por outras palavras, o combustível metabólico de preferência passa a ser ácidos gordos provenientes da alimentação, lipólise no tecido gordo, assim como uma maior utilização de corpos cetónicos. Tecidos que são dependentes de glicose (como glóbulos vermelhos, retina, medula renal) continuam a receber glicose através de processos de neoglucogénese e de glicogenólise. Como suporte a este conceito, foi observada uma diminuição significativa da lipémia pós-prandial numa dieta com ingestão reduzida de HC<sup>9</sup>. Esta observação conduz ao estudo do que é chamado como o “paradoxo dos ácidos gordos”. Enquanto a resistência à insulina é frequentemente caracterizada por um aumento na concentração de ácidos gordos, a diminuição da ingestão de HC pode aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina ao mesmo tempo que aumenta a concentração de ácidos gordos. Este último efeito deve-se presumivelmente, a uma menor concentração de insulina e diminuição da inibição da hormona sensível à lipase, causando um aumento da entrada de ácidos gordos para a mitocôndria e posterior oxidação para processos metabólicos. Esta mudança para utilização de ácidos gordos como combustível celular reduz tanto as reservas hepáticas de TG, como a síntese e libertação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

Este estilo de conclusão cria ainda mais interesse no estudo da mudança para um metabolismo mais “adipocêntrico” causado pela adesão a uma DBVHC. Uma argumentação recorrente é a de um postulado energético que defende que “uma caloria é uma caloria”, e como tal, a observação de “vantagem metabólica” é termodinamicamente impossível. No entanto, eficiência energética é uma área de estudo emergente, com base em estudos com desequilíbrios hormonais, ganho de peso, e estudos com animais. Situações de equilíbrio termodinâmico não são uma característica de organismos vivos. Recentes análises termodinâmicas levam à conclusão de que diferentes tipos de eficiência energética podem ser esperados em sistemas complexos, como é o caso do sistema humano. Um dos mecanismos propostos e que explicam a vantagem metabólica são as ineficiências metabólicas introduzidas por mudanças de substratos e a necessidade de um aumento da neoglucogénese<sup>48,49</sup>. Iguamente, macronutrientes diferentes têm diferentes níveis de termogénese. No entanto, isto é normalmente ignorado quando se trata de estudar dietas e perda de peso. Tem sido postulado haver um maior efeito termogénico no momento da utilização de proteínas para neoglucogénese, assim como haver um aumento de ciclos fúteis metabólicos e dissociação mitocondrial aquando da inclusão numa DBVHC<sup>42,49,50</sup>.

Num estudo com pessoas saudáveis e com dietas que consistiam de 0 a 2% de HC, 11 a 15% de proteína e 83 a 88% de gordura, observou-se que ao final de 11 dias na dieta, a neoglucogénese era 15% mais elevada e a glicogenólise era 55% mais reduzida quando comparado com outro grupo numa dieta com 85% de HC ao final do mesmo tempo (11 dias)<sup>51</sup>. Num outro estudo do mesmo grupo, duas dietas desenhadas para manutenção de peso, uma com relação 89% HC, 11% proteína e 0% gordura e a outra com 0% HC, 11% proteína e 89% gordura, foram comparadas após 15 dias de intervenção. Uma das conclusões interessantes foi que, no momento da sujeição dos participantes a uma infusão hiperinsulinémica e euglicémica (insulina a 200 pmol/L) durante 3 horas, não houve uma supressão da oxidação de ácidos gordos, nem houve um aumento de oxidação de glicose no grupo com



dieta com 0% de HC. Os autores prosseguiram para concluir que, “como a oxidação de ácidos gordos é uma das deficiências observadas em pacientes com Dt2, dietas ricas em gordura parecem reverter esta condição, ao permitir a adaptação a uma utilização selectiva de ácidos gordos como substrato metabólico, mantendo a oxidação de glicose ao mínimo<sup>52</sup>. Estes estudos caracterizam-se pela percentagem de gordura ter sido francamente maior do que tipicamente observadas em dietas com ingestão “sem restrição” de gordura. Dietas com valores tão elevados de gordura podem ser comparadas às dietas “Inuit” ou com intervenções alimentares para tratamento de epilepsia. Numa DBVHC, proteína e gordura proporcionam energia para processos metabólicos. Ao mesmo tempo, reservas endógenas de glicogénio e de gordura são utilizadas em condições onde o gasto calórico se sobrepõem à ingestão calórica. É estimado que possam ser produzidos pelo fígado e pelos rins 200 g de glicose/d a partir de proteína e gordura alimentar<sup>30</sup>. Apesar de uma perda de massa isenta de gordura ser típica em intervenções alimentares que visam perda de peso, quando proteína alimentar é incluída na alimentação diária, a manutenção da massa magra é possível, mesmo em condições de perda de peso por intervenções hipo-energéticas<sup>53,54</sup>. Outro factor importante a nível dos processos metabólicos é a *de novo* lipogénese: um dos mais importantes mecanismos em que dietas ricas em HC induzem hipertrigliceridemia. A síntese de ácidos gordos a nível hepático é principalmente estimulada na presença de moléculas de glicose de pequeno tamanho, como é o caso dos açúcares simples (glicose, sacarose, lactose). O exemplo mais paradigmático será o da frutose, presente nos xaropes de frutose. Este composto estimula a *de novo* lipogénese de uma forma formidável, devido ao mecanismo directo de absorção pelo fígado (este composto não estimula respostas insulinémicas) e de rápida fosforilação que direcciona este composto para o caminho da lipogénese hepática<sup>55</sup>. Esta observação é particularmente importante devido às recomendações públicas para reduzir a ingestão de gordura e aumentar as de HC. Muitos destes HC não são os desejáveis para uma alimentação saudável: cereais refinados, alimentos com adição de frutose e seus derivados e hidratos de carbono simples. O aumento da ingestão destes HC cau-

sa um aumento da síntese de TG no fígado, com consequente libertação para a circulação de lipoproteínas que podem desenvolver um perfil lipídico aterogénico, assim como o aumento da concentração de TG no plasma<sup>56,57</sup>. Num estudo de referência, comprovou-se que, um aumento da *de novo* lipogénese em mamíferos estava associada aumento da síntese de ácidos gordos saturados (palmitato 16:0) e uma diminuição do ácido gordo linoleato (18:2)<sup>58</sup>. Em relação aos mecanismos facilitadores de aumentos de *de novo* lipogénese, é principalmente importante o estado hormonal do indivíduo no que se refere às concentrações séricas de insulina. A insulina é consensualmente aceite como uma das hormonas mais directamente envolvidas em processos de lipogénese, tanto a nível dos adipócitos, como do fígado. Dietas ricas em HC induzem um aumento na concentrações de triglicéridos que são associados a aumentos da *de novo* lipogénese em sujeitos tanto normoinsulinémicos como hiperinsulinémicos<sup>59,60</sup>. No entanto, e mais importante é a observação que, em sujeitos com obesidade e resistência à insulina existe uma maior fracção de *de novo* lipogénese quando comparado com obesos com sensibilidade à insulina, e que dietas ricas em HC induzem alterações metabólicas adversas que são atribuíveis a um aumento da *de novo* lipogénese em sujeitos obesos hiperinsulinémicos<sup>59</sup>.

## DBVHC E CONTROLO DA GLICEMIA

Hiperglicemia pós-prandial é um factor de risco para DCV<sup>61-63</sup>. Hidratos de carbono alimentares são os maiores determinantes de qual o nível de glicose pós-prandial<sup>34,64,65</sup>. Tem sido demonstrado que DBVHC são capazes de diminuir a glicemia pós-prandial, com efeitos positivos a nível de perda de peso e redução do risco de DCV. São observadas reduções significativas de glicose pós-prandial e insulinémia com DBVHC em vários estudos<sup>4,22,29,66</sup>. O aumento da ingestão de HC causa um aumento da concentração sérica de insulina. Este aumento de insulina circulante é consensualmente aceite como responsável pelo aumento da resistência à insulina (RI) tanto a nível de receptores hepáticos, como em células do tecido muscular ou de

tecido adiposo. Principalmente no adipócito, a RI é um factor de grande importância para aumentos de lipólise: a um aumento permanente de glicose, pode estar associado uma progressiva RI, que causa a libertação de ácidos gordos dos adipócitos<sup>67,68</sup>. Esta libertação de ácidos gordos irá causar um aumento da sua respectiva absorção a nível do fígado, com uma concomitante esterificação, e conseqüente libertação de VLDL, particularmente VLDL ricas em TG. Um estado constante de hipertrigliceridemia, seja devido a um aumento da secreção e libertação de lipoproteínas ricas em TG e/ou diminuição da sua remoção da circulação, conduz a um aumento da *troca neutra de lípidos*, com uma troca de TG em lipoproteínas ricas com triglicéridos por ésteres de colesterol presentes em lipoproteínas de baixa densidade. Estas últimas lipoproteínas, as C-LDL, uma vez ricas em TG, são o substrato preferido para a lipase hepática e para a lipoproteína lipase, criando pequenas e densas C-LDL, com os conhecidos aumentos do risco de desenvolver complicações cardiovasculares. Não só a *troca neutra de lípidos* afecta o metabolismo das C-LDL, igualmente com as lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), o seu enriquecimento em TG causa uma diminuição do tamanho destas, que facilita uma remoção da circulação mais rápida, anulando assim a sua acção positiva na remoção de colesterol de tecidos periféricos. Em conclusão, a um aumento de glicose sanguínea (muitas vezes descontrolado devido à elevada quantidade e má qualidade dos HC consumidos), pode estar associado um aumento das concentrações de insulina, causando uma menor sensibilidade a esta hormona em tecidos centrais e periféricos, e a um aumento da *de novo* lipogénese, o que pode desenvolver a característica dislipidémia aterogénica observada na SMet.

## DBVHC E FACTORES DE RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Como visto anteriormente, uma lipémia exagerada, nomeadamente com um aumento da concentração de TG na circulação e redução da C-HDL é considerado como um perfil aterogénico<sup>34,69</sup>. A redução da ingestão de gordura alimentar é frequentemente associada com um aumento da ingestão de HC, o que conduz a

uma condição de hipertrigliceridemia induzida por uma ingestão excessiva deste macronutriente<sup>59,70-74</sup>. Um conjunto de estudos<sup>16,74,75</sup> demonstrou que as DBVGord se associam a valores elevados de TG circulantes, baixos valores de C-HDL e que podem piorar a condição de dislipidémia e SMet<sup>4,10,24,28,76</sup>. Outro indicador regularmente utilizado é a medição da quantidade de C-LDL, principalmente como indicador do risco de desenvolvimento de DCV. Nomeadamente, alterações qualitativas nas C-LDL pode causar uma diminuição do tamanho destas lipoproteínas para um formato mais pequeno e denso que é mais associadas com risco de DCV<sup>69,77,78</sup>. No entanto, estudos com técnicas recentes na avaliação destas lipoproteínas, alertam para a necessidade da inclusão de um factor importante quando da utilização deste indicador. Garg e col<sup>4</sup>, por exemplo, sugerem que alterações na quantidade total de C-LDL pode não ser um indicador de risco preciso. Volek e col. mostraram que, apesar de diminuições de TG observadas devido a uma DBVHC, respostas no metabolismo das C-LDL eram muito variáveis<sup>79</sup>. É conhecido que um perfil lipoproteico mais aterogénico é associado com partículas mais pequenas e densas de LDL<sup>80</sup>. No entanto, foi proposto pelo grupo liderado por Ronald Krauss em 1994<sup>81</sup> dois padrões para medição do risco relativo dos diferentes tipos de LDL, e que são resultantes de determinantes genéticas: padrão B que contém LDL pequenas e mais aterogénicas, e padrão A, com maiores e mais flutuantes LDL. Em pessoas com dietas ricas em HC, 30% respondem com diminuições de LDL, mas com manutenção do padrão B. Mais preocupante é a observação que sujeitos com o padrão A em dietas ricas em HC, tiveram mudança de padrão para o padrão B. Estes resultados foram encontrados num estudo onde, homens no padrão A, e com ingestão de gordura de 20 e 24% do total da ingestão calórica, foram submetidos a uma intervenção que visava a diminuição da ingestão de gordura para 10% e com aumento da ingestão de HC para 76%. Esta alteração da quantidade de macronutrientes resultou numa mudança para o padrão B nestes sujeitos, com continuado agravamento de TG, C-HDL, e paragem na diminuição na concentração de C-LDL<sup>82</sup>. Estes resultados abrem a possibilidade de, aderentes a dietas ricas em HC possam estar a sofrer uma alteração qualitativa nas C-LDL,

nomeadamente no tamanho destas lipoproteínas, para um padrão B menos favorável<sup>83</sup>. De acrescentar igualmente que o padrão B raramente ocorre isolado, e é importante acrescentar que esse padrão está metabolicamente ligado a, e co-expresso por, outras características da SMet, particularmente elevada concentração de TG e baixa concentração de C-HDL. Num outro estudo, foi demonstrado que uma mudança de uma dieta com baixo valor de HC e elevado valor de gordura (46%) para uma dieta com alto valor de HC e reduzido valor de gordura (26%) se traduziu numa diminuição de C-LDL, mas igualmente numa maior concentração de TG e diminuição de C-HDL<sup>81</sup>.

Apesar de ter sido proposto um efeito negativo da ingestão de gordura saturada, principalmente a nível de progressão de factores de risco de DCV, é importante referir que normalmente estudos com ingestão de gordura saturada não controlam para a quantidade de HC ingerida<sup>17,84</sup>. Alguns resultados mais recentes começam a lançar algumas dúvidas sobre a “certeza inabalável” da comunidade científica da associação acima descrita. Numa meta-análise publicada em 2004, com vários estudos experimentais sobre o efeito de gordura saturada, não foram encontradas condições para uma recomendação assertiva sobre a necessidade de reduzir o consumo de gordura saturada<sup>85</sup>. Outras revisões de literatura questionaram igualmente se as recomendações para reduzir a ingestão de gordura saturada são apropriadas<sup>86,87</sup>. Algumas considerações de natureza bioquímica são necessárias para compreender melhor este fenómeno. O potencial aterogénico da gordura saturada varia significativamente dependendo de qual é o tamanho da cadeia do ácido gordo, e se está presente por si próprio ou se foi acrescentado à comida. Por exemplo, o ácido gordo esteárico (18:0) que é o principal ácido gordo saturado encontrado em bife, carne de frango e de porco, foi repetidamente demonstrado não elevar os valores de C-LDL<sup>88</sup>, e até mesmo o ácido gordo palmítico (16:0), que é o ácido gordo saturado mais abundante na dieta, não eleva o C-LDL quando associado a quantidades adequadas de ácido gordo linoleico<sup>89</sup>. A substituição isocalórica de HC com qualquer tipo de gordura resulta numa diminuição de TG e aumento de C-HDL

como já descrito, mas principalmente, gordura saturada, quando comparada com gordura não saturada, tem ainda efeitos mais benéficos a nível do aumento de C-HDL<sup>90</sup>. Esta observação é suportada por dados resultantes de estudos com inclusão de gordura saturada na dieta, e onde se verificou que, reduções na ingestão de gordura saturada diminui a concentração de largas C-HDL (C-HDL2)<sup>91</sup> enquanto aumentos no consumo de gordura saturada aumenta a fracção de C-HDL com propriedades anti-aterogénicas<sup>92,93</sup>. É importante, e para terminar, referir que existe um conjunto de observações muito recentes sobre a comparação entre dietas ricas em gordura e ricas em HC, a nível de concentrações de ácidos gordos saturados no plasma. Num estudo com duas dietas, uma rica em HC (56% HC, 20% proteína e 24% gordura, 1478 kcal) e a outra rica em gordura (12% HC, 28% proteína e 59% gordura, 1504 kcal), o grupo com a dieta rica em gordura, apesar de ter níveis três vezes superior de ingestão de gordura saturada, mostrou uma redução em ácidos gordos saturados no plasma, enquanto no grupo com baixos valores de gordura, o mesmo indicador manteve-se inalterado<sup>93,94</sup>.

## DBVHC E EXERCÍCIO FÍSICO

Como mencionado antes, a importância da preservação da massa isenta gordura (MIG) na aderência a uma DBVHC é um factor de atenção. Para além da já apresentada recomendação de manter um bom aporte de proteína na alimentação<sup>53,54</sup>, existe também um área de intervenção que é altamente recomendada para o controlo de peso e melhoria de indicadores da SMet: o exercício. Num estudo realizado na Universidade de Connecticut, 47 homens com excesso de peso numa DBVHC (15% de energia na ingestão alimentar como HC) ou numa DBVGord (15% da energia da ingestão alimentar de gordura) participaram num programa de treino com cargas adicionais (musculação) três dias por semana. Reduções na massa corporal, massa gorda, percentagem de massa gorda e massa gorda na zona abdominal foram maiores no grupo de DBVHC ( $p < 0,001$ ). A inclusão de treino com cargas à DBVHC resultou numa melhoria a nível de percentagem de massa gorda, quando comparada com a intervenção

alimentar da DBVHC por si mesma (-4,8% para DBVHC vs -5,5% para DBVHC+treino com cargas). Ganhos de massa isenta de gordura foram observados em ambos os grupos, como seria de esperar<sup>95</sup>. As vantagens da manutenção da MIG são óbvias, não só a nível de aumento do metabolismo basal de repouso, como inclusive, a adição de um programa de exercício que inclua ganhos, ou manutenção, de massa muscular, causará um desvio dos processos metabólicos para a perspectiva “adipocêntrica” apresentada anteriormente. Futura investigação irá desenvolver estudos cuidadosamente controlados com tempo suficiente para a adaptação do organismo a um metabolismo de corpos cetónicos, suplementação mineral adequada e ingestão proteica ajustada, para se conhecerem melhor os benefícios da prática de exercício físico para controle de peso em conjugação com uma DBVHC.

## POTENCIAL TERAPÊUTICO DAS DBVHC

Uma DBVHC pode ser uma solução efectiva para o tratamento da SMet devido à capacidade deste estilo de dieta melhorar o controlo glicémico, reduzir a hipertrigliceridemia, melhorar a quantidade de C-HDL, diminuir a gordura visceral e melhorar a pressão arterial. Uma DBVHC combinada com perda de peso pode ser igualmente útil para combater processos inflamatórios que são causadores de DCV. Um estudo mostrou que as DBVHC causam uma redução na concentração de proteína C-reativa e amilóide A no soro<sup>96</sup>. Como a perda de peso é mais pronunciada em DBVHC (como repetidamente observado em estudos com três meses de duração) este poderá ser uma intervenção terapêutica de grande importância. Estudos com DBVHC e homens obesos mostram uma redução de peso, e na concentração de marcadores de DCV como a TNF-alfa, IL-6, IL-8, MCP-1, E-selectin, I-CAM, e PAI-1<sup>94,97</sup>. A redução da ingestão de HC remove muitas comidas processadas da dieta, podendo assim causar uma redução na exposição a aditivos alimentares, corantes, conservantes, etc.. As DBVHC, devido à sua natureza cetogénica, tem sido defendidas igualmente como uma terapia para a diminuição de espécies reactivas de

oxigénio, que causam problemas vasculares e de morte celular<sup>37</sup>. Em relação a mecanismos de saciedade, um estudo que examinou uma dieta com 20 g de HC encontrou que a leptina em jejum se encontrava reduzida em 50% e que o neuropeptídeo-Y estava reduzido em 15%<sup>98</sup>. Pode ser que, simplesmente por se reduzir a quantidade de insulina circulante, como acontece numa DBVHC, associa-se uma diminuição de apetite. Em suporte desta ideia, vários estudos encontraram que aumentos de insulina causam aumentos da ingestão calórica e que alimentos que causam respostas elevadas de insulina são menos satisfatórios<sup>99,100</sup>. Como em qualquer alteração de rotinas alimentares, a mudança para uma DBVHC em sujeitos com medicação para diabetes, ou com hipertensão, deve ser feita sobre supervisão médica. Esta supervisão médica deve ser o mais completa possível, mas com um conhecimento detalhado sobre quais os efeitos de uma dieta desta natureza. Uma das preocupações centrasse na ingestão de micro nutrientes, suplementação multivitamínica e mineral, assim como suplementação de sódio e potássio. Existe apenas um estudo na literatura que tenha apresentado reacções adversas a uma DBVHC<sup>31</sup>. Nesse estudo foi relatado que sujeitos que entram uma DBVHC podem experimentar diarreia, dores de cabeça, câimbras musculares, prisão de ventre, fraqueza. No entanto, complicações graves não são relatadas, ou se existem, não poderão ser atribuídas à dieta por si só. Existe um estudo de caso, que mostrou que um paciente com hipertrigliceridemia controlada com Gemfibrozil, desenvolveu uma pancreatite devido a uma hipertrigliceridemia após ter iniciado em DBVHC<sup>101</sup>.

## CONCLUSÕES

Na maior parte das definições da SMet, existem cinco sintomas que são dramaticamente melhorados com a restrição de HC. Este estilo de modificação nas hábitos alimentares é uma estratégia para perda de peso, controlo da glicemia, diminuição da insulinémia, diminuição da quantidade de TG, e aumento da concentração de C-HDL. Mais, estes últimos benefícios metabólicos são observados com a adesão a uma DBVHC mesmo na ausência da perda de peso<sup>24,32,102</sup>. Evidência científica mostra

que a resposta a DBVHC pode ser uma definição operacional da SMet. A sua fundamentação básica repousa no facto de que a natureza da SMet está associado com uma desordem do metabolismo da insulina, que é directamente afectado pela ingestão de HC. Estudos experimentais devem continuar com a tarefa de confirmar ou desaprovar estas observações preliminares. Uma das hipóteses experimentais a investigar terá de ser necessariamente quais os benefícios de aderir a uma DBVHC durante um longo período de tempo. Como já apresentado anteriormente, existem estudos que tiveram um ano de duração, no entanto, falta ainda o conhecimento do resultado deste estilo de dieta para além desse período. Apesar de existirem grupos populacionais que são uma “prova viva” da manutenção nessa dieta (os Inuit, por exemplo), é importante estudar os efeitos da mesma quando se incluem alimentos processados. Da mesma forma, não se tenciona, neste trabalho, retirar a importância e o sucesso das DBVHC, nomeadamente quando estas são hipocalóricas. Frequentemente, o problema reside no abandono da indicação médica para uma redução calórica com o intuito de controlo de peso, seja qual for a indicação alimentar. Mas no âmbito deste documento, o argumento centra-se na observação que existe uma rejeição das DBVHC sem evidência científica, ou devido a “preocupações” fracamente suportadas, o que pode ser uma decisão contraproducente. Vários factores entram em jogo, incluindo a experiência do médico, qual a natureza étnica do paciente, gostos e motivações pessoais. Um paciente com um elevado valor de índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura e TG pode ter como melhor estratégia uma redução na ingestão de HC. Ao mesmo tempo, um paciente com um elevado IMC e com um valor de C-LDL elevado deve começar por uma dieta baixa em gordura. O argumento mais forte para o estudo das DBVHC é o facto da epidemia de obesidade ter tido, do ponto de vista do consumo calórico, um aumento dramático da ingestão de HC e de redução de gordura. No entanto essa diminuição da ingestão de gordura não foi acompanhada com uma redução de acidentes cardiovasculares em populações não medicadas. Este estilo de observação parece mostrar que o consumo de dietas ricas em HC não ajuda no combate à SMet.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
3. Kennedy ET, Bowman SA, Powell R. Dietary-fat intake in the US population. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 207-212.
4. Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1278-1285.
5. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 1421-1428.
6. Hildes JA, Schaefer O. The changing picture of neoplastic disease in the western and central Canadian Arctic (1950-1980). *Can Med Assoc J* 1984; 130: 25-32.
7. Schaefer O. The changing health picture in the Canadian North. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 196-204.
8. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab* 2005; 14: 2-16.
9. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005; 135: 1339-1342.
10. Aude YW, Mego P, Mehta JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 473-479.
11. Feinman RD, Makowske M. Metabolic syndrome and low-carbohydrate ketogenic diets in the medical school biochemistry curriculum. *Metab Syndr Relat Disor* 2003; 1: 189-198.
12. Westman EC, Yancy WS, Haub MD, Volek JS. Insulin resistance from a low-carbohydrate, high fat diet perspective. *Metab Syndr Relat Disor* 2005; 3: 3-7.
13. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity Reviews* 2008; 9: 11-19.
14. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and

- prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S51-S61.
15. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
  16. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH, Manson JE. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1455-1461.
  17. Hu FB, Willett WC. Diet and coronary heart disease: findings from the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 132-138.
  18. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-550.
  19. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-546.
  20. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang ZJ, Ungert RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319: 829-834.
  21. Gutierrez M, Akhavan M, Jovanovic L, Peterson CM. Utility of a short-term 25% carbohydrate diet on improving glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 595-600.
  22. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson AK. Lasting improvement of hyperglycaemia and bodyweight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. A brief report. *Ups J Med Sci* 2005; 110: 179-183.
  23. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142: 403-411.
  24. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-2090.
  25. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2375-2382.
  26. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 734-741.
  27. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 2266-2671.
  28. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778-785.
  29. Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR. Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J Am Diet Assoc* 1980; 77: 264-270.
  30. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 276-284.
  31. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 769-777.
  32. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-2081.
  33. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-293.
  34. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
  35. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6(Suppl 2): S51-S209.
  36. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab* 2005; Sep 20: 2-25.
  37. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism.

- Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70: 309-319.
38. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab* 2005; 2: 28.
  39. Roberts SB. High-glycemic index foods, hunger, and obesity: is there a connection? *Nutr Rev* 2000; 58: 163-169.
  40. Brand-Miller JC. Glycemic Index in relation to coronary disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(Suppl): S3.
  41. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001; 9(Suppl 1): S1-S40.
  42. Volek J, Sharman M, Gómez A, Judelson D, Rubin M, Watson G, et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab* 2004; 8(1): 13.
  43. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-1623.
  44. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2717-2723.
  45. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
  46. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, Robinson E, Wareham NJ. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 11-20.
  47. Enns CK, Goldman JD, Cook A. Trends in food and nutrient intakes by adults: NFCS 1977-78, CSFII 1989-91, and CSFII 1994-95. *Fam Econ Nutri Rev* 1997; 10: 2-15.
  48. Feinman RD, Fine EJ. "A calorie is a calorie" violates the second law of thermodynamics. *Nutr J* 2004; 28: 3-9.
  49. Fine EJ, Feinman RD. Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab* 2004; 8: 1-15.
  50. Feinman RD, Fine EJ. Thermodynamics and Metabolic Advantage of Weight Loss Diets. *Metabol Syndr Relat Disord* 2003; 1: 209-219.
  51. Bisschop PH, De Sain-Van Der Velden MG, Stellaard F, Kuipers F, Meijer AJ, Sauerwein HP, Romijn JA. Dietary carbohydrate deprivation increases 24-hour nitrogen excretion without affecting postabsorptive hepatic or whole body protein metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3801-3805.
  52. Allick G, Sprangers F, Weverling GJ, Ackermans MT, Meijer AJ, Romijn JA, et al. Free fatty acids increase hepatic glycogen content in obese males. *Metabolism* 2004; 53: 886-893.
  53. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 260-274.
  54. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Kraemer WJ. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002; 51: 864-870.
  55. Schwarz JM, Neese R, Shackleton CH, Hellerstein M. De novo lipogenesis during fasting and oral fructose in lean and obese hyperinsulinemic subjects. *Diabetes* 1993; 42: 39A.
  56. Sniderman AD, Cianflone K. Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 629-636.
  57. Melish J, Le NA, Ginsberg H, Steinberg D, Brown WV. Dissociation of apoprotein B and triglyceride production in very-low-density lipoproteins. *Am J Physiol* 1980; 239: 354-362.
  58. Jayakumar A, Tai MH, Huang WY, al-Feel W, Hsu M, Abu-Elheiga L, et al. Human fatty acid synthase: properties and molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8695-8699.
  59. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 43-50.
  60. Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I, Forga L, Martínez JA. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 253-261.
  61. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention

- Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
62. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155.
  63. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
  64. Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus--history and current practice. *J R Soc Health* 1997; 117: 143-150.
  65. Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 612-621.
  66. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-1725.
  67. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:545-549.
  68. Zammit VA. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion in the insulin-replete state: implications for the etiology of peripheral insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 52-65.
  69. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21.
  70. Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 873S-880S.
  71. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 178-183.
  72. Parks EJ. Effect of dietary carbohydrate on triglyceride metabolism in humans. *J Nutr* 2001; 131: S2772-S2774.
  73. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-433.
  74. Saris WH. Sugars, energy metabolism, and body weight control. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: S850-S857.
  75. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148-198.
  76. Westman EC, Mavropoulos J, Yancy WS, Volek JS. A review of low-carbohydrate ketogenic diets. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 476-483.
  77. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106: 241-253.
  78. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
  79. Volek JS, Sharman MJ. Cardiovascular and hormonal aspects of very-low-carbohydrate ketogenic diets. *Obes Res* 2004; 12 Suppl 2:S115-S123.
  80. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
  81. Dreon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J* 1994; 8: 121-126.
  82. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 411-418.
  83. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2265-2272.
  84. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.



85. German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550-559.
86. Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 443-460.
87. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1621-1630.
88. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: S986-S990.
89. French MA, Sundram K, Clandinin MT. Cholesterol-aemic effect of palmitic acid in relation to other dietary fatty acids. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11 Suppl 7: S401-S407.
90. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: S1368-S1373.
91. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, Ginsberg HN, Ramakrishnan R, Lefevre M. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:992-1000.
92. Hays JH, DiSabatino A, Gorman RT, Vincent S, Stillabower ME. Effect of a high saturated fat and no-starch diet on serum lipid subfractions in patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1331-1336.
93. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med* 2004; 117: 398-405.
94. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, Kraemer WJ, Feinman RD, Volek JS. Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77.
95. Ballard KD, Quann EE, Puglisi MJ, Forsythe CE, Volk BM, Labonte CC, et al. Effects of diets restricted in fat and carbohydrate with and without resistance training on body composition and cardiovascular risk. *FASEB* 2008.
96. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, D'Alessio DA. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2244-2249.
97. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci* 2004; 107: 365-369.
98. Miller BV, Bertino J, Reed TG, Burrington C, Davidson LK, Green A, et al. An Evaluation of the Atkins' Diet. *Metab Syndr Relat Disor* 2003; 1: 299-309.
99. Rodin J, Wack J, Ferrannini E, DeFronzo RA. Effect of insulin and glucose on feeding behavior. *Metabolism* 1985; 34: 826-831.
100. Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, et al. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 219-226.
101. Buse GJ, Riley KD, Dress CM, Neumaster TD. Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet. *Curr Surg* 2004; 61: 224-226.
102. Westman EC, Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction is effective in improving atherogenic dyslipidemia even in the absence of weight loss. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1549.

#### AGRADECIMENTO:

Ao Mestre Dr. Pedro Jorge Vicente Castanheira, pela amável revisão ortográfica do texto e pelas opiniões sobre o conteúdo.

# DESTAQUES DO IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA

24 a 27 de Janeiro de 2008



**R**ealizou-se em Lisboa, no passado mês de Janeiro o IX Congresso Português de Endocrinologia e a 59ª Reunião Anual da SPEDM. Como habitualmente contou com a participação da maioria dos sócios tendo sido registadas cerca de 500 inscrições. Na linha de congressos anteriores foi realizado este ano o 1ª *Joint Meeting* com a Sociedade Espanhola de Endocrinologia e Nutrição que também muito enriqueceu a Reunião no aspecto científico e ao permitir o estreitamento dos laços entre as duas sociedades ibéricas.

Por ocasião desta reunião foi apresentado um livro de autoria do Prof. Doutor Luís Silveira Botelho e do Prof. Doutor José Luís Medina, com o apoio da Novartis Oncology, dedicado à história das relações científicas entre a Endocrinologia Portuguesa e Espanhola, onde se pode constatar que a I Reunião Hispano-Lusa de Endocrinologia remonta ao já longínquo ano de 1952, tendo sido realizada em Barcelona.

Durante a Assembleia Geral foram distinguidos alguns sócios, nomeadamente a Dra. Liliana Guerreiro como Sócia Honorária da SPEDM (a quem foi entregue o diploma de sócio honorário e o pin de ouro da SPEDM) e aqueles que completaram 25 anos como membros da SPEDM, abaixo referidos e a quem foi entregue o respectivo diploma e o pin de prata:

Alda dos Santos Moreira Soares  
Ana Maria de Almeida Agapito Fonseca  
Ana Maria Esteves de Oliveira Fagulha  
Daniel Rodolfo Bacelar de Carvalho Braga  
José António Pires Soares  
José Luís Madeira Jorge Castedo  
Jorge Manuel Ralha Portugal  
Manuel Augusto Cardoso de Oliveira  
Manuel Eduardo de Azevedo Pizarro de Portocarrero  
Maria Cristina Rosamond Pinto  
Maria Fernanda Guerra da Silva e Costa Machado de Aguiar  
Maria Helena Cardoso Pereira da Silva  
Maria Isabel Simões Marques de Almeida  
Maria Isabel Varela da Cunha  
Maria Susana Costa de Oliveira Gonçalves de Figueiredo  
Tiago Manuel Marques da Rocha

Na cerimónia de encerramento foram distinguidos os seguintes Laboratórios da indústria farmacêutica com o diploma de sócio agregado colectivo platina e ouro:

· Novartis Oncology	Sócio Platina
· Abbott	Sócio Platina
· Roche Farmacêutica	Sócio Platina
· IPSEN	Sócio Ouro
· Merck Sharp & Dohme	Sócio Ouro

**F**oram atribuídos prémios e menções honrosas em diversas categorias de participação científica, sendo os contemplados:

› **PRÉMIO INVESTIGAÇÃO BÁSICA**

**Aplicação de Microarrays na caracterização dos carcinomas da tiróide de origem folicular**

**Pita JM, Banito A, Cavaco BM, Leite V**

*Centro de Investigação de Patobiologia Molecular (CIPM)*

*Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE*

› **PRÉMIO CASUÍSTICA EX-AEQUO**

**Citologia aspirativa com agulha fina da tiróide – Casuística do Hospital de Egas Moniz**

**Raposo J, Simões H, Limbert C, Saraiva M**

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Egas Moniz*

*Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental*

**Síndrome de Cushing iatrogénico de difícil diagnóstico etiológico**

**Oliveira AI, Braga D, Matos MJ, Vinha E, Freitas P, Medina JL**

*Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE e FMUP*

› **PRÉMIO INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

**Défice de Iodo nas grávidas em Portugal. Resultados dum estudo em curso.**

**Limbert E, Prazeres S, Madureira D, São Pedro M, Miranda A, Ribeiro M, Jácome de Castro J, Carrilho F, Reguengo H, Borges F e Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM**

**MENÇÕES HONROSAS**

› **Factores de risco cardiovascular na Diabetes Tipo 2 – Será que seguimos as recomendações?**

**Rodrigues E, Sousa A, Gonçalves A, Dias P, Araújo V, Maciel J, Medina JL**

*Serviços de Endocrinologia e Cardiologia. Hospital de S. João, EPE e FMUP*

› **Papel do doseamento da calcitonina no aspirado no carcinoma medular da tiróide**

**Martinho M, Cunha N, Rodrigues F, Rascão MJ, Ilhéu O, Curado F, Cruz C, Neves A, Naidenov P, Gomes I, Pereira H, Real O, Figueiredo P, Valido F, Campos B**

*Serviços de Endocrinologia, de Patologia Clínica, de Anatomia Patológica, de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Imagiologia. IPO de Coimbra Francisco Gentil, EPE*

› **Resistência às hormonas tiroideias – Estudo de uma família**

**Santos J, Paiva I, Baptista C, Beck-Peccoz P, Carneiro M**

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HUC; Unita Operativa di Endocrinologia Dipartimento di Scienze Mediche – Milano*

Extraímos do “Jornal Diário do IX Congresso Português de Endocrinologia”, editado pela JAS Farma® Comunicação e distribuído durante o congresso, alguns tópicos que ilustram o elevado nível científico atingido.

## IX CONGRESSO PORTUGUÊS DE ENDOCRINOLOGIA

Lisboa, 24 a 27 de Janeiro de 2008

Dr. Jorge Dores

### «Como intervir na mulher com hirsutismo?»

Quando uma mulher com hirsutismo recorre ao endocrinologista há, geralmente, duas dúvidas que a preocupam: se o hirsutismo é a manifestação inicial de uma doença grave e/ou se é possível travar e eliminar o crescimento dos pêlos tão inestéticos, que afectam o seu bem-estar psíquico e social. A avaliação clínica e laboratorial permite-nos determinar se a causa é devida a hiperandrogenemia ou ao aumento da sensibilidade aos androgénios e, no caso de produção excessiva, qual a fonte de origem e a gravidade do problema.

A graduação do hirsutismo tem interesse prático na avaliação clínica da eficácia da intervenção terapêutica.

Os objectivos do tratamento são parar ou atrasar o aparecimento do pêlo terminal e melhorar outros problemas relacionados com o excesso de acção androgénica como a acne, seborreia, irregularidades menstruais ou infertilidade. Estes objectivos podem ser conseguidos com a redução da secreção ou acção dos androgénios ou com uma terapêutica específica dirigida para a causa do hirsutismo (ex.: adrenalectomia na síndrome de Cushing).

O tratamento do hirsutismo pode ser não farmacológico ou farmacológico. O primeiro é geralmente usado como suplemento do segundo e compreende a remoção do pêlo por métodos físicos (lâmina, cera), químicos (cremes depilatórios), electrólise ou laser. Em mulheres obesas, a perda de peso pode reduzir a produção androgénica ovárica conferida pela insulinoresistência e, conseqüentemente, reduzir o crescimento do pêlo, melhorar a função menstrual e restaurar a fertilidade.

Quando se inicia a terapêutica farmacológica devem ser cumpridas duas regras básicas: a mulher deve ser advertida para não esperar melhoria do hirsutismo em menos de seis meses, visto que é esta aproximadamente a semivida dos folículos pilosos; informar a mulher e a família que a duração da terapêutica é longa porque a produção de androgénios ou o aumento

da sua sensibilidade é persistente. No entanto, como regra, os medicamentos correntemente disponíveis para o tratamento do hirsutismo devem ser suspensos quando se pretende uma gravidez.

Contraceptivos orais – Considerados de primeira linha na terapêutica das mulheres com hiperandrogenismo. Devem ser utilizados estrogénios em baixas doses com um progestativo não androgénico, evitando associações que contenham norgestrel ou levonorgestrel, devido à actividade androgénica destes compostos.

Terapêutica antiandrogénica – Fazem parte deste grupo a espironolactona, o acetato de ciproterona, a flutamida e a finasterida. Os três primeiros actuam através do bloqueio dos receptores da testosterona e o último inibe a enzima 5 $\alpha$  reductase, responsável pela conversão de testosterona em di-hidrotestosterona em alguns tecidos, incluindo a pele. Há vários estudos que demonstram eficácia semelhante entre estes fármacos, isoladamente ou em múltiplas associações. A espironolactona e o acetato de ciproterona são os mais utilizados deste grupo.

Agonistas da GnRH – Actuam inibindo a secreção de gonadotrofinas e, conseqüentemente, a produção ovárica de androgénios, causando também deficiência estrogénica. A combinação deste fármaco com um estroprogestativo contorna este inconveniente. No entanto, o seu elevado preço limita a sua utilização visto que não é mais eficaz que a associação de um antiandrogénio com um estroprogestativo.

Glucocorticóides – Indicados apenas no tratamento do hirsutismo causado pelo excesso de androgénios, resultante da hiperplasia adrenal por bloqueio enzimático da 21 $\alpha$  hidroxilase.

Agonistas dopaminérgicos – Indicados apenas no tratamento do hirsutismo causado por hiperprolactinemia.

Metformina – Indicada cada vez mais como adjuvante de um plano alimentar e exercício personalizados, em mulheres com síndrome do ovário poliquístico, com a finalidade de reduzir

a insulinoresistência e a hiperprodução androgénica ovárica que lhe está associada.

Estas alternativas terapêuticas podem ser utilizadas isoladamente ou em associação dependendo da etiologia encontrada e em função da resposta terapêutica. A avaliação da eficácia clínica baseia-se na demonstração da melhoria na pontuação atribuída a cada área de crescimento piloso e resolução dos outros sinais de hiperandrogenismo. Periodicamente, é aconselhável o pedido de análises gerais (função hepática e renal, ionograma) e hormonais

(prolactina, androgénios) para confirmar a eficácia farmacológica e excluir potenciais efeitos secundários dos fármacos prescritos.

Dado que a valorização do hirsutismo é eminentemente subjectiva, após convenientemente confortada pelo médico sobre a benignidade da situação, competirá sempre à mulher a opção relativa às alternativas terapêuticas propostas, de acordo com a informação fornecida em relação à comodidade, eficácia, segurança e preço.

*Prof. Doutor John P. Monson*

## «The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome»

Cushing's syndrome, despite its relative rarity, holds a particular vantage point of interest amongst endocrine conditions. This arises not least because of the difficulties it poses both in initial diagnosis and in localisation of the primary pathology. In terms of the initial diagnosis, the most sensitive and specific tests are the 48 hour low dose dexamethasone suppression test and the demonstration of an elevated sleeping midnight cortisol. The latter has virtually 100% specificity and sensitivity in patients suspected of having Cushing's syndrome.

Having established a diagnosis of pathological glucocorticoid exposure, the challenge is to define the primary cause. Important clues pointing to a primary adrenal pathology include a persistently suppressed plasma ACTH concentration combined with typical CT/MR imaging findings. A low serum dehydroepiandrosterone concentration may also support a diagnosis of primary adrenal Cushing's syndrome.

However, tertiary hyperadrenalism, due to longstanding adrenal stimulation, may result in relative suppression of ACTH and, if a predominant nodule is present, may mimic a primary adrenal pathology on imaging criteria alone.

A diagnosis of pituitary dependent Cushing's syndrome (Cushing's disease) has a 70% probability of being correct in adults with overt cortisol excess. However, in the substantial majority of these patients the pituitary corticotroph adenoma is small and challenges the resolution of imaging techniques. Coincidental minor radiological changes, due to non-functioning microadenomas or cysts within the pituitary, are well recognised and for this reason it is essential that a putative diagnosis of Cushing's disease is supported by additional evidence. This has traditionally depended on the use of the high dose dexamethasone suppression test and the measurement of serum cortisol and ACTH response to intravenous corticotrophin releasing hormone (CRH).

Importantly, data from 48 hour low dose dexamethasone suppression testing, performed to confirm a diagnosis of Cushing's syndrome, will yield similar differential diagnostic information to that derived from high dose testing in the majority of patients and therefore obviate the need for the latter test. The highest sensitivity and specificity is provided by the technique of bilateral simultaneous inferior petrosal sinus

sampling (BSIPSS) for ACTH with intravenous CRH augmentation and this has become the single most important investigation in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome.

The necessarily exhaustive search for ectopic sources of ACTH hypersecretion can be reserved for patients with an absent central to peripheral gradient of ACTH on BSIPSS. The presence of periodic Cushing's syndrome or previously unrecognised exogenous glucocorticoid exposure may be suggested by a classical Cushingoid

phenotype in the presence of low or subnormal serum cortisol concentrations. Rarely, Cushing's syndrome may result from food-related stimulation of adrenocortical secretion and is suggested by a differential between post-prandial and morning serum cortisol concentrations.

A correct diagnosis therefore depends crucially on an awareness of the potential causes of ACTH excess, the various causes of primary adrenal hypercortisolism and rare instances of non-ACTH mediated adrenocortical hyperfunction.

---

*Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas*

## «Osteoporose no homem»

**A**osteoporose é a doença metabólica do osso mais frequente, em que há redução da massa óssea, alterações da microarquitECTURA e da qualidade do osso, tendo como complicações as fracturas por traumatismos de impacto ligeiro. A osteoporose é causa importante de morbilidade e de mortalidade em homens adultos. As suas consequências são devastadoras para o doente e os seus custos sociais e financeiros são enormes.

O diagnóstico é efectuado pela presença de fractura osteoporótica ou, precocemente, através da medição da massa óssea por densitometria bifotónica (DXA), que permite a confirmação da suspeita de osteoporose e identificar indivíduos em risco fracturário.

### **EVOLUÇÃO DA MASSA ÓSSEA DURANTE A VIDA**

Após o nascimento, não existem diferenças na densidade mineral óssea (DMO) trabecular ou cortical entre os géneros. A DMO aumenta até à puberdade e no final desta é, em média, maior nos rapazes, com maximização da deposição da massa óssea. O pico máximo de massa óssea atinge-se na 3.<sup>a</sup> década de vida e

difere nas várias regiões do esqueleto, de indivíduo para indivíduo, e varia com a saúde, a nutrição, a actividade física e a exposição aos raios solares e depende de factores genéticos e hereditários.

### **PERDA DE MASSA ÓSSEA**

Na maioria dos homens, a DMO estabiliza-se até aos 35-40 anos de idade, iniciando-se um declínio de cerca 0,5% por ano. Contudo, o peso, a idade e os níveis de esteróides sexuais influenciam em cerca de 30% a variabilidade da DMO no sexo masculino. A remodelação óssea modifica-se com a idade: o equilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas é negativo, resultando uma perda da massa óssea. O osso trabecular é mais rapidamente afectado devido à maior actividade metabólica, que o cortical.

O défice de esteróides sexuais – sobretudo o de estrogénios, o envelhecimento, as alterações mecânicas (devidas ao declínio da actividade física e o peso) e a subnutrição contribuem para a aceleração da perda de massa óssea, a qual origina modificação da arquitectura do osso, aumentando o risco de fractura, sobretudo se a DMO for reduzida. O défice dos estrogénios

associa-se à perda da massa óssea, com aceleração da remodelação e alteração do equilíbrio entre a formação e a reabsorção ósseas.

O desequilíbrio resulta dos efeitos de citocinas – as IL-1 e IL-6 e o TNF. A modificação da remodelação óssea será a causa fundamental da osteoporose em ambos os sexos, por défice dos esteróides sexuais, independentemente da etiologia. Nos homens idosos, o declínio da IGF-1 parece limitar a taxa de formação óssea em resposta ao aumento da reabsorção óssea; há relação entre a IGF-1 e o risco de fractura e a IGF-1 pode estar reduzida.

### FRACTURAS

As fracturas vertebrais osteoporóticas são frequentes em homens com mais de 64 anos de idade, mas o risco de fractura é mais elevado em caso de fractura prévia, DMO diminuída, emagrecimento, tendência para quedas, alcoolismo e outros factores de risco para a perda de massa óssea.

Cerca de 30% das fracturas do colo do fémur ocorrem em homens com mais de 65 anos de idade, resultando uma mortalidade mais elevada no sexo masculino e aos 90 anos de idade um de cada seis homens já sofreu uma fractura da extremidade proximal do fémur: aumento da taxa da mortalidade (12 a 20%).

### DIAGNÓSTICO

A DXA permite o diagnóstico precoce da osteoporose e deve ser realizada nos locais mais frequentes de fracturas osteoporóticas: coluna lombar, colo do fémur e terço distal do rádio. Homens em risco de desenvolver osteoporose, por doenças, estilo de vida que afectam a massa óssea ou com risco de fractura elevado deveriam efectuar um exame de DXA. A detecção precoce de osteoporose permite instituir uma terapêutica adequada que previna também o risco de fracturas.

### PREVENÇÃO E TERAPÊUTICA

A nutrição rica em cálcio, a exposição directa aos raios solares, a actividade física adequada e modificações eventuais do meio ambiente são medidas preventivas fundamentais para a redução da perda de massa óssea e do risco de fractura.

O tratamento da osteoporose deveria ser o etiológico: por exemplo, terapêutica do hipogonadismo primário com androgénios. Na terapêutica empírica da osteoporose usam-se fármacos que demonstraram eficácia na redução do risco de fracturas. No entanto, o alendronato de sódio é o fármaco que tem indicação na osteoporose masculina. Não existem estudos que demonstrem a redução do risco de fracturas com a androgenioterapia em idosos. Suplementos de cálcio e de vitamina D são aconselháveis nos indivíduos mais idosos.

*Prof. Doutor Héctor F. Escobar-Morreale*

## «Tratamiento farmacológico individualizado en el síndrome de ovario poliquístico»

**E**l síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo caracterizado por la asociación de exceso androgénico con anomalías en la función y/o morfología ovárica.

El defecto primario en el SOP consiste en una secreción exagerada de andrógenos que, aunque únicamente ha sido demostrada en la teca ovárica, probablemente ocurra también

en la corteza suprarrenal. La gravedad de este defecto es muy variable, de forma que mientras que en algunas mujeres es de cuantía suficiente para causar el fenotipo del SOP por si sola, en otras un defecto leve sólo se manifiesta cuando se añade un factor desencadenante.

Los factores que pueden agravar la hipersecreción de andrógenos en mujeres con SOP son variados, y destacan la obesidad, sobre todo abdominal, la resistencia a la insulina y la pubertad, entre los mejor conocidos.

Durante el desarrollo puberal debutan trastornos hiperandrogénicos como la pubarquia prematura y el SOP, lo cual hace pensar que los factores de crecimiento similares a la insulina jueguen un papel en este debut, al existir receptores para estas moléculas tanto en la suprarrenal como en el ovario.

La adiposidad abdominal induce resistencia a la insulina, y el hiperinsulinismo secundario resultante condiciona la exposición del ovario y de la suprarrenal a cantidades excesivas de insulina, las cuales facilitan la acción de la LH sobre las células teca y la de la ACTH sobre las células de la fasciculata suprarrenal estimulando la síntesis y secreción de andrógenos. Además, el tejido adiposo visceral puede secretar otros mediadores como adipocinas y citoquinas, que podrían actuar directamente estimulando la esteroidogénesis suprarrenal y ovárica.

Pero no hay que olvidar que todos estos mecanismos requieren un trastorno primario en la secreción de andrógenos para acabar dando lugar al SOP, lo cual explica que la mayoría de las mujeres pasen la pubertad sin desarrollar SOP, y éste pueda no aparecer incluso en casos de obesidad o resistencia a la insulina extremas.

Más novedoso es el hecho de que el exceso androgénico podría estar implicado en el desarrollo de adiposidad abdominal y las anomalías metabólicas de las mujeres con SOP. Diversos modelos animales en rata, oveja y primates han demostrado como el exceso androgénico durante la vida fetal induce el desarrollo en la vida postnatal de un cuadro de hiperandrogenismo similar al SOP en hembras, que se acompaña

de adiposidad abdominal, resistencia a la insulina y de las anomalías endocrino-metabólicas asociadas a esta última.

Hemos propuesto recientemente (Escobar-Morreale & San Millán, *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:266-72) la existencia de un círculo vicioso en mujeres con SOP según el cual el hiperandrogenismo presente en estas mujeres desde etapas precoces de su vida induciría una distribución androide o visceral de la grasa corporal, la cual daría lugar a resistencia a la insulina (y sus complicaciones metabólicas), y ésta favorecería la secreción androgénica cerrando el círculo patogénico.

La importancia de la existencia este círculo vicioso para el manejo y tratamiento del SOP estriba en que, al menos teóricamente, la mejoría tanto de la adiposidad abdominal (p. ej. tras pérdida de peso con dieta o cirugía bariátrica), como la reducción de la resistencia a la insulina (p.ej. con sensibilizadores a la insulina) o del hiperandrogenismo (p. ej. con anticonceptivos orales o antiandrógenos) tienen el potencial de romper el círculo vicioso y beneficiar todos los aspectos del SOP.

Aunque a corto plazo la reducción del hiperandrogenismo mediante administración de análogos de GnRH no mejora los aspectos metabólicos del SOP, a largo plazo si parece que la administración de antiandrógenos como la flutamida mejora no sólo las manifestaciones de hiperandrogenismo sino que también reduce la adiposidad abdominal, la resistencia a la insulina y las complicaciones metabólicas del síndrome.

Recientemente hemos completado un ensayo clínico aleatorizado comparando los efectos del anticonceptivo antiandrogénico Diane35 Diario (35 µg etimilestradiol + 2 mg de ciproterona) con el sensibilizador a la insulina metformina (1700 mg/día) sobre diversos marcadores clásicos y no clásicos de riesgo cardiovascular, incluyendo el perfil lipídico y la tolerancia hidrocabonada de estas pacientes.

Los resultados demuestran como cada fármaco tiene un perfil diferente. Diane35 Diario es sin duda superior que metformina para el control de los síntomas de SOP, controlando mucho mejor el hirsutismo, las cifras de an-



drógenos, y la disfunción menstrual. Además, Diane35 Diario induce una mejoría del perfil lipídico (aumento de HDL-fosfolípidos y Apo-A1), una disminución de ácido úrico, y un aumento en la relación adiponectina/leptina, que no se observan con metformina, sin deterioro de la sensibilidad insulínica ni de la tolerancia hidrocarbonada.

Sin embargo, las cifras de presión arterial aumentan levemente con el anticonceptivo mientras que se reducen con metformina, con la cual también disminuyen las cifras de ferritina sérica, favoreciendo el uso de ésta en mujeres con hipertensión arterial o con ferritina alta.

Por lo tanto podemos concluir que ambas estrategias farmacológicas son válidas en el SOP, y que la decisión terapéutica debe ser individualizada en cada caso ya que, parafraseando al insigne médico endocrinólogo español D. Gregorio Marañón, «no existen enfermedades, sino enfermos».

Financiación: Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Instituto de Investigación Carlos III, proyecto PI050341 del Fondo de Investigación Sanitaria y Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas REDIMET RD06/0015/0007. Ayuda económica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

---

Dr.<sup>a</sup> Luísa Barros

## «Monitorização contínua da glicose em tempo real»

O tratamento da diabetes e o conceito de bom controlo glicémico têm evoluído muito nas duas últimas décadas e de forma acelerada nos últimos anos.

É hoje consensualmente aceite que para bem-tratar a diabetes mellitus do tipo 1 (e frequentemente também a diabetes mellitus do tipo 2) é necessário instituir uma insulino-terapia intensiva, baseada em múltiplas administrações por dia (de insulina basal e prandial), de acordo com a ingestão alimentar e a monitorização frequente da glicemia.

Os aparelhos de medição da glicemia capilar de que dispomos, cada vez mais práticos e fiáveis, são indispensáveis para tal. Mas sem dúvida que a monitorização contínua da glicose (MCG), ao demonstrar de uma forma acessível as variações da glicemia que surgem, quer após as administrações de insulina, quer após as refeições, quer durante o período nocturno, contribuiu muito para que se entendesse essa necessidade.

Nos finais da década de 90, começaram a

surgir no mercado aparelhos para medição da glicose no tecido celular subcutâneo (a nível intersticial), um espaço fisiológico diferente do compartimento sanguíneo onde se avalia a glicemia capilar.

Em condições fisiológicas, há uma forte correlação entre a glicemia capilar e a glicose intersticial, demonstrada em diversos estudos. No entanto, em períodos de rápida flutuação glicémica e em situações de hipoglicemia, essa correlação é menor. Embora a glicemia capilar continue a ser o *gold standard* para o tratamento da diabetes, até porque é o método mais facilmente exequível, muitos autores defendem que a glicose intersticial é a que melhor reflecte as variações da glicose a nível celular.

A monitorização contínua da glicose pode dividir-se em retrospectiva e em tempo real. O primeiro método constitui uma importante ferramenta para uso clínico e de investigação. Sendo «cego» para o doente, permite uma avaliação retrospectiva do controlo glicémico (regista a glicose intersticial a cada 3-5 minutos

por um período de 48-72 h) e das atitudes da pessoa com diabetes. Quando bem-interpretado pelo médico, e devidamente explicado ao doente, permite alterar as atitudes terapêuticas de forma acertada.

O Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC tem uma vasta experiência nesta área, usando quer o sistema Minimed CGMS® (desde 2001), quer o sistema Menarini Glucoday®. Actualmente, são efectuadas no Serviço cerca de 80 MCG retrospectivas por ano.

A monitorização contínua da glicose em tempo real representa um grande avanço em Diabetologia. Com este método, o resultado da glicose intersticial pode ser visualizado no monitor a cada 3-5 minutos, é possível programar alarmes de hipo e de hiperglicemia e, extremamente importante, permite avaliar o sentido e rapidez das flutuações.

Ao contrário da MCG retrospectiva, este método destina-se a ser usado pelo doente que, quando bem-ensinado, pode, observando as tendências, tomar atitudes de forma a evitar excursões exageradas da glicemia. Por outro lado, a existência de alarmes pré-programados contribui para uma rápida correcção de situações de hipo/hiperglicemia, nomeadamente durante o sono.

O primeiro aparelho de MCG em tempo real aprovado pela FDA – *Minimed Guardian RealTime*® – permite avaliar a glicose intersticial em tempo real a cada cinco minutos. O Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo possui um destes aparelhos desde 2005. Existem outros aparelhos de MCG em tempo real, um deles também já aprovado pela FDA (*DexCom STS 3*), mas ainda não comercializados em Portugal.

Com o aparecimento do sistema integrado MCG/bomba infusora de insulina portátil (*Mini-Med Paradigm REAL-Time*®), a MCG ganhou ainda mais importância. Neste sistema, o mesmo dispositivo pode servir apenas como monitor (semelhante ao Guardian RT) ou cumprir as 2 funções em simultâneo (monitor e bomba infusora de insulina).

Assim, embora não possam dispensar a glicemia capilar, os utilizadores deste aparelho em pleno (MCG e bomba infusora) têm, de facto, uma oportunidade excelente de conseguir um óptimo controlo glicémico. Tal é compreensível porque estes doentes são ensinados a não esperar pelas determinações de glicemia esporádicas, habitualmente pré-prandiais, para fazerem os seus ajustes terapêuticos, aprendendo assim a viver com a diabetes de uma forma dinâmica, muito mais interventiva.

Nos próximos anos, penso que iremos assistir a uma crescente importância da MCG em tempo real, quer na expansão do tratamento com bombas infusoras, quer nas unidades de cuidados intensivos (UCI), em que é crucial um excelente controlo glicémico, sendo que a MCG em tempo real permite fazer ajustes terapêuticos mais rápidos e eficazes.

Vários estudos comprovaram já a sua utilidade em UCI.

Em conclusão, pode dizer-se que a MCG em tempo real oferece grandes benefícios aos diabéticos que querem tratar activamente a sua doença. No entanto, o facto de esta tecnologia não ser completamente comparticipada limita o seu uso generalizado.

#### BIBLIOGRAFIA

- Khalil OS. Non-invasive glucose measurements Technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 660-697.
- Nielsen JK, Djuurhuus Cb, Gravholt CH, et al. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex. *Diabetes* 2005; 54:1635-1639.
- Buckingham B, Caswell K, Wilson DM. Real-time continuous glucose monitoring. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 288-295.
- Piper HG, Alexander JI, Shukla A, et al. Real-time continuous glucose monitoring in paediatric patients during and after cardiac surgery. *Paediatrics* 2006; 118: 1176-1184.

## AGENDA – CONGRESSOS – REUNIÕES CIENTÍFICAS

DESIGNAÇÃO   EVENTO	LOCAL	DATA	CONTACTOS   INFORMAÇÕES
ECE 2008 10 <sup>th</sup> European Congress of Endocrinology	Berlim Alemanha	03 a 07 de Maio de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
XII <sup>e</sup> Congrès de la FENAREDIAM	Sta. Cruz, Ma- deira, Portugal	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
ECO 2008 16 <sup>th</sup> European Congress on Obesity	Geneva Suíça	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
51 <sup>e</sup> Journées Internationales d'Endocri- nologie Clinique Henri-Pierre Klotz	Paris França	14 a 17 de Maio de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
AACE 17 <sup>th</sup> Annual Meeting & Clinical Congress – The Art & Science of Endo- crinology: Focusing on Best Patient Outcomes	Walt Disney World Dolphin Resort Orlando, FL	14 a 18 de Maio de 2008	Informações: <a href="http://www.aace.com/meet-ings/ams/2008/">http://www.aace.com/meet-ings/ams/2008/</a>
ADA 2008. 66 <sup>th</sup> Annual Meeting of the American Diabetes Association	San Francisco EUA	12 a 17 de Junho de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
ENDO 2008. The Endocrine Society's 2008 Annual Meeting	San Francisco EUA	15 a 18 de Junho de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
44 <sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes	Roma Itália	07 a 11 de Se- tembro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
33 <sup>rd</sup> European Thyroid Association Annual Meeting	Thessaloniki - Halkidiki, Grécia	20 a 24 de Setembro de 2008	Informações: Global Events Egnatia 17 54635 Thessaloniki, Greece <a href="mailto:info@globalevents.gr">info@globalevents.gr</a>
Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology	Istambul Turquia	20 a 23 de Se- tembro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
MEN 2008. 11 <sup>th</sup> International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia	Delphi Grécia	25 a 27 de Se- tembro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
SFE 2008	Lille França	01 a 04 de Ou- tubro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
79 <sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association	Chicago Illinois	2 a 5 de Outu- bro de 2008	Informações: Phone: (703) 998-8890 Fax: (703) 998-8893. <a href="http://www.thyroid.org">www.thyroid.org</a>
Therapeutic Patient Education 2008 Self-management Support and Education in Diabetes and Other Chronic Diseases	Budapest Hungria	5 a 8 de No- vembro de 2008	Informações: <a href="http://www.kenes.com/tpe/?ref1=db1">http://www.kenes.com/tpe/?ref1=db1</a>
ICE 2008. International Congress of Endocrinology	Rio de Janeiro Brasil	08 a 12 de No- vembro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>
28 <sup>e</sup> Journées Françaises d'Endocrinologie Clinique, Nutrition et Métabolisme (Journées Guéritée)	Paris França	21 e 22 de Novembro de 2008	Informações: <a href="http://www.endocrino.net">http://www.endocrino.net</a>

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, epidemiológica, clínica, sobre administração de serviços de saúde ou sobre educação, bem como artigos de revisão, artigos sobre a prática clínica, relatos de casos clínicos, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento da especialidade de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo ou para a melhoria dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Os artigos deverão ser redigidos em português ou inglês, podendo em casos excepcionais ser aceites textos em francês ou castelhano.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* subscreeve os requisitos constantes das normas de Vancouver (1). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

A revista publica artigos nas seguintes secções:

### 1. EDITORIAIS.

Da iniciativa do Editor

### 2. ESTUDOS ORIGINAIS.

Artigos de investigação no âmbito da **endocrinologia, diabetes e metabolismo**. Não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 10 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias). Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos (1). O corpo do artigo deve ser subdividido em: **Introdução, Métodos, Resultados, Discussão**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Deve também incluir um **Resumo** e duas a seis **Palavras-chave**. O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites (2).

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre ele e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados.

Os **Métodos** deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, métodos, aparelhos e técnicas utilizados. A metodologia estatística usada deve ser indicada. No caso particular de estudos de avaliação de qualidade, devem ser indicados a dimensão estudada, o tipo de cuidados, a unidade de estudo e a população estudada, relação temporal, o tipo de dados, o avaliador e os critérios e padrão de qualidade aceites.

Os **Resultados** deverão ser apresentados de forma clara usando textos e ilustrações (figuras ou quadros), apresentar as figuras com algarismos árabes e os quadros com numeração romana, pela ordem da sua primeira citação no texto. O texto não deve repetir dados incluídos em ilustrações, limitando-se nesse caso a realçar ou resumir os seus aspectos mais importantes.

A **Discussão** deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Poderão ser comentadas limitações ou vieses importantes do estudo. Sempre que possível deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado, nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)(1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela

ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionais e aceites (1).

O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: **Objectivos, Tipo de estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões**. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 3. ARTIGOS BREVES

Textos de pequena dimensão (como, por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries). Não deverão ultrapassar as 5.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 2 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Devem incluir um **Resumo estruturado** semelhante ao descrito para os Estudos Originais e 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 4. REVISÕES

Estudo de revisão bibliográfica ou trabalhos de síntese ou actualização clínicas, que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica.

Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 12 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Métodos, o Corpo da revisão** propriamente dito, **Conclusões, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** e 2 a 6 **Palavras-chave**.

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade.

A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados.

Os **Métodos** deverão referir, fundamentando, a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem nomeadamente ser indicados o tópicos em revisão, as várias definições (por exemplo, critérios de diagnóstico), processos utilizados para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa) e processos e critérios usados para a selecção de fontes documentais (inclusão de toda a bibliografia relevante, exclusão de artigos de má qualidade).

O **Corpo da revisão** deve ser constituído por uma apresentação do conteúdo da revisão propriamente dito, feito de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Deve incluir elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos).

As **Conclusões** devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e*

*Metabolismo* é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais, e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: **Objectivos, Métodos e Conclusões**. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 5. PRÁTICA CLÍNICA

Trabalhos descritivos de experiências ou projectos considerados relevantes para a prática clínica diária. Não deverão ultrapassar as 8.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 4 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 6. FORMAÇÃO

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação médica pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde na área de endocrinologia, diabetes e metabolismo. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 6 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 7. RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

Textos descritivos de casos clínicos. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 8 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Descrição do caso, Comentário, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** e 2 a 6 **Palavras-chave**.

A **Introdução** deve ser sintética, apresentando o problema em questão e referindo os motivos que levaram à apresentação do caso clínico.

A **Descrição do caso** deve ser constituída por uma apresentação do caso clínico propriamente dito, feito de forma estruturada e com recurso a subtítulos, se necessário.

O **Comentário** deverá chamar a atenção para os aspectos práticos relevantes e incluir uma breve revisão teórica final.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 8. OPINIÃO E DEBATE

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a prática clínica em cuidados de saúde primários. Não deverão ultrapassar as 4.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

### 9. DOCUMENTOS

Declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a endocrinologia, diabetes e metabolismo.

### 10. CARTAS AO DIRECTOR

Comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

na prática diária. Não deverão ultrapassar as 3.500 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 1 ilustração (quadro, figura ou fotografia).

### OUTRAS SECÇÕES

Leituras, Agenda, etc..

### PREPARAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos devem ser dactilografados a 2 espaços em qualquer processador de texto e gravados em formato texto (ASCII). O formato das páginas deve ser A4 (210 x297mm) e as suas margens de, pelo menos, 25 mm de ambos os lados. As páginas devem ser numeradas.

### PRIMEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas 2 nomes ou 3 nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

### SEGUNDA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

### TERCEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. De 2 até 6 palavras-chave ou curtas frases usando de preferência termos da lista de descritores médicos (MeSH) do Index Medicus, da lista de palavras-chave do FAMILI (2), dos descritores em ciências da saúde (DeCS) da BIREME (3) ou dos descritores da Base Nacional de Dados Bibliográficos PORBASE (Índice de Assuntos).

### PÁGINAS SEQUINTE

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

#### Primeira página a seguir ao texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

#### Primeira página a seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

### PÁGINAS SEQUINTE

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana). Os quadros, com numeração romana, deverão sempre incluir um título curto e ser dactilografados a 2 espaços, sem recurso a linhas de separação horizontais ou verticais no seu interior (excepção feita a linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé). Poderão incluir em rodapé notas explicativas consideradas necessárias e assinaladas utilizando os símbolos indicados nas normas de Vancouver (1).

Gráficos, diagramas e gravuras (**figuras**) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa e numerados com algarismos árabes. As fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificados (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem. No caso de se tratar de fotografias de pessoas ou de fotografias já publicadas, proceder de acordo com as normas de Vancouver (1). Fotografias e diapositivos deverão ser enviados em separado.

### ÚLTIMA PÁGINA

Deverá incluir apenas as legendas para as ilustrações, dactilografadas a 2 espaços e identificadas com o al-

garismo árabe ou o número romano correspondentes à numeração da ilustração.

### Envio dos Artigos

Utilizar e preencher a lista de verificação anexa antes do envio dos artigos.

Devem ser enviados por **correio postal** para:

Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,

Ou por **correio electrónico** para:

1. O original do artigo incluindo ilustrações, gravado em disquete de computador ou em ficheiro(s) anexo(s) a mensagem de correio electrónico.
2. Carta assinada por todos os autores com pedido de publicação, indicando em que secção da revista se propõe a publicação.
3. Declaração, assinada por todos os autores, de acordo com o modelo anexo.
4. Cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis ou para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.
5. Lista de verificação anexa, devidamente preenchida.

### TRATAMENTO EDITORIAL

Os textos recebidos são identificados por um número comunicado aos autores, que devem referi-lo em toda a correspondência com a revista. São em seguida apreciados por elementos do Conselho Editorial e do Conselho Científico e por um grupo de Revisores, sem que estes tenham conhecimento da identidade dos autores. Os artigos poderão ser aceites sem modificação, recusados ou aceites apenas após correcções ou modificações propostas aos autores e por estes efectuadas. Neste caso, as modificações sugeridas deverão ser realizadas pelos autores no prazo indicado. O teor das apreciações será sempre comunicado aos autores. Alterações ao manuscrito original poderão ser efectuadas com o acordo dos autores. Independentemente da decisão sobre a publicação do artigo, apenas serão devolvidos, a pedido dos autores, fotografias ou diapositivos, pelo que se aconselha aos autores a conservação de uma cópia do ficheiro ou disquete enviados.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. Rev Port Clin Geral 1991;8:82-9
2. WONCA. Key words in Family Medicine (A Thesaurus). FAMILI 1989;10:XI-XVIII.
3. BIREME. Descritores em ciências da saúde (DeCS). São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, 1988.

### ANEXO

#### DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do artigo junto, com o título \_\_\_\_\_

do qual sou autor (ou co-autor). Declaro ainda que o presente artigo é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem foi proposto simultaneamente para publicação em outras revistas ou jornais. Declaro também que os requisitos sobre autoria definidos nas normas de Vancouver foram respeitados, bem como que li e concordo inteiramente com o conteúdo do presente artigo.

Data

Assinatura(s)

#### Lista de Verificação para Preparação de Artigos para a Revista Portuguesa de Clínica Geral

##### PRIMEIRA PÁGINA

- O título é conciso, breve e suficientemente informativo.
- Os nomes dos autores estão correctos e são os 2/3 nomes usados habitualmente na Clínica ou nas actividades científicas.

– Estão indicados os graus ou títulos dos autores.

– Estão indicados os locais, instituições ou serviços aos quais os autores estão ligados.

### SEGUNDA PÁGINA

– Está indicado o nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.

– Está indicado o nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

### TERCEIRA PÁGINA

– Está indicado o título do artigo.

– O Resumo segue as normas da revista para o tipo de artigo em questão.

– Estão indicadas duas a seis palavras-chave adequadas.

### PÁGINAS SEQUINTE

– O texto do artigo segue as normas da revista e não excede os limites previstos.

– O texto está correctamente dactilografado a 2 espaços, sem rasuras.

– Cada uma das secções do artigo começa no início de uma página.

– As referências bibliográficas estão correctamente assinaladas e numeradas ao longo do texto.

– As ilustrações estão devidamente assinaladas no texto e numeradas pela ordem por que são mencionadas.

– As figuras estão numeradas com algarismos árabes e os quadros com numeração romana.

#### PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR AO TEXTO (REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS)

– As referências bibliográficas estão devidamente assinaladas no texto.

– Os documentos referenciados foram cuidadosamente verificados e estão listados de acordo com as normas de Vancouver.

#### PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR A REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (AGRADECIMENTOS QUANDO EXISTEM)

– Respeitam rigorosamente as normas internacionalmente aceites, existindo nomeadamente as autorizações para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.

### ILUSTRAÇÕES

– Todos os quadros estão dactilografados a dois espaços, numerados e têm título adequado.

– Não existem linhas de separação horizontais ou verticais no interior dos quadros, com excepção das linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé.

– Todas as restantes ilustrações estão numeradas e identificadas.

– Todas as ilustrações têm qualidade que permita a sua reprodução directa.

– Cada ilustração está devidamente assinalada no texto e é apresentada em separado.

– Fotografias ou diapositivos estão devidamente identificados (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

### ÚLTIMA PÁGINA

– As legendas para as ilustrações estão dactilografadas a dois espaços e identificadas com o correspondente algarismo árabe ou número romano.

### PEDIDO DE PUBLICAÇÃO

– É enviada disquete gravada em formato ASCII, ou ficheiro anexo a mensagem de correio electrónico, com o original do texto (incluindo ilustrações).

– A carta de pedido de publicação está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

– Uma declaração de teor igual ou idêntico ao apresentado na Declaração modelo anexa às Normas da revista está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

– São enviados por correio postal os originais de fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos).

– Estão prontas cópias de todas as autorizações necessárias para a publicação e são enviadas por correio postal.

– Está preenchida e é enviada por correio postal esta lista de verificação.

– Todo o conjunto de documentos está dirigido ao Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.